

UNIWERSYTET ŚLĄSKI

WYDZIAŁ NAUK ŚCISŁYCH i TECHNICZNYCH
INSTYTUT FIZYKI

ROZPRAWA DOKTORSKA

Zastosowanie detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA oraz filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I do analizy blokowanych ekspozycji promieniowania w technice Gamma Knife®.

mgr inż. Katarzyna Antończyk-Szewczyk

promotor: dr hab. Beata Kozłowska

Katowice 2021

*Kiedy się czegoś pragnie, wtedy cały Wszechświat
sprzysięga się byśmy mogli spełnić nasze marzenie*

- Paulo Coelho, *Alchemik*

*Dziękuję Pani promotor **dr hab. Beacie Kozłowskiej**,
za wieloletnią współpracę, przekazaną wiedzę merytoryczną, nieocenioną pomoc,
życzliwość i wsparcie
w trakcie wykonywania pracy.*

*Dziękuję włoskiej grupie badawczej pod kierunkiem **profesora Francesco d'Errico**
za udostępnienie procedury do produkcji żelu dozymetrycznego Fricke PVA – GTA oraz
cenne uwagi techniczne. Szczególne podziękowania dla **Jose Joatan'a Rodrigues'a** za pomoc
w produkcji dozymetru żelowego oraz cenne wskazówki praktyczne.*

*Serdeczne podziękowania kieruję do firmy **HSH Chemie**
za darmowe udostępnienie składnika PVA Firmy Kuraray
niezbędnego do produkcji żelu dozymetrycznego.*

*Podziękowanie dla mgr inż. **Grzegorza Woźniaka**
z Katowickiego Centrum Onkologii
za opracowanie programu do analizy detektorów żelowych.*

*Dziękuję także wszystkim **Koleżankom** z pracy
oraz współpracownikom
za wyrozumiałość, wszelką pomoc merytoryczną oraz życzliwość
w czasie wykonywania badań.*

*Szczególnie dziękuję mojemu kochanemu Mężowi, **Piotrkowi**
za to, że wykazywał się nieograniczoną cierpliwością,
wyrozumiałością i pomocą.
Dziękuję Ci z całego serca!*

*Dziękuję mojej całej **Rodzinie** za wsparcie i zachętę.*

*Pracę w całości dedykuję mojej kochanej babci, **Pelagii**
za bezgraniczną wiarę we mnie i zachętę do spełniania swoich celów!
Na zawsze w mojej pamięci.*

SPIS TREŚCI

SPIS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
ABSTRACT	10
WSTĘP	11
1. RADIOCHIRURGIA STEREOTAKTYCZNA	16
1.1 Technika stereotaktyczna	16
1.2 Technika Gamma Knife®	19
1.2.1 Podstawy fizyczne	19
1.2.2 Technologia radiochirurgii Gamma Knife®Perfexion™	29
1.2.3 Proces planowania leczenia	34
1.2.4 Proces leczenia	36
1.2.5 Dozymetria małych pól w radioterapii stereotaktycznej	40
1.2.6 Kontrola jakości	42
1.3 Miejsce LGK w leczeniu zmian nowotworowych i nienowotworowych.	44
1.4 Neuralgia. Fenomen efektu Flickinger'a	44
2. CEL BADAŃ	52
3. MATERIAŁ BADAWCZY	54
3.1 Fantom własny	54
3.2 Filmy dozymetryczne Gafchromic™ EBT3 Ballcube I	57
3.3 Detektory żelowe Fricke gel PVA–GTA	59
3.3.1 Dozymetryczna i chemiczna charakterystyka Fricke gel PVA–GTA	60
4. METODYKA BADAŃ	67
4.1 Koncepcja badań	67
4.2 Analizowane plany leczenia	77
5. WYNIKI	85
5.1 Badanie optymalnych warunków pracy detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA	85
5.2 Kalibracja detektorów promieniowania	90
5.2.1 Kalibracja filmów dozymetrycznych EBT3 Ballcube I	90
5.2.2 Kalibracja detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA	92
5.3 Analizowane plany leczenia GK	96
5.3.1 Pomiar rozkładów dawek za pomocą filmów dozymetrycznych	96
5.3.2 Pomiar rozkładów dawek za pomocą detektorów żelowych	111
5.4 Porównanie otrzymanych wyników z SPL	135
5.5 Analiza objętości izodozy 80%	141
5.5.1 Analiza filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I	142
5.5.2 Analiza detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA	145
6. DYSKUSJA	149
7. WNIOSKI	163
8. LITERATURA	165
ZAŁĄCZNIKI	177
WYKAZ RYSUNKÓW	194
WYKAZ TABEL	202

SPIS SKRÓTÓW

AVM – Arteriovenous Malformations

CI – Conformity Index

CK – Cyber Knife

CT – Computed Tomography

DVH – Dose-Volume Histogram

FAS – Ferrous Ammonium Sulfate Heksahydrate

FG – Fricke Gel

GI – Gradient Index

GTA – Glutaraldehyde

HU – Hounsfield Unit

IHS – International Headache Society

LGK – Leksell Gamma Knife

LGP – Leksell GammaPlan

LGK PFX – Leksell Gamma Knife® Perfexion™

LRA – Lateral Scan Artifact

MRI – Magnetic Resonance Imaging

MU – Monitor Unit

PCI – Paddick Conformity Index

PET – Position Emission Tomotherapy

PIV – Prescription Isodose Volume

PVA – Polyvinylalcohol

RCCHS – Radiochirurgia Stereotaktyczna

RF – Radio Frequency

RM – Rezonans Magnetyczny

SE – Spin Echo

SPL – System Planowania Leczenia

SRS – Stereotactic Radiosurgery

SRT – Stereotactic Radiotherapy

TE –Time to Echo

TIFF –Tagged Image File Format

TK – Tomografia Komputerowa

TLD – Termoluminescence Dosimetry

TN – Trigeminal Neuralgie

TR –Time to Repeat

TV – Target Volume

QA – Quality Assurance

XO – Xylenol Orange

STRESZCZENIE

Radioterapia jest jedną z metod miejscowego leczenia nowotworów zarówno złośliwych jak i łagodnych, która wykorzystuje w tym celu energię promieniowania jonizującego. Dzięki rozwojowi technologicznemu możliwe jest doskonalenie tej metody leczenia, zarówno w dziedzinie urządzeń służących do radioterapii jak i systemów planowania leczenia. Doskonalenie narzędzi pracy oraz wprowadzenie nowych, zaawansowanych technik napromieniania umożliwia dostarczenie zadanej dawki do obszaru tarczowego z coraz lepszą precyzją.

Głównym celem badań niniejszej rozprawy doktorskiej jest analiza rozkładów dawek zblokowanych ekspozycji promieniowania w technice LGK PFX. Blokowane ekspozycje skutecznie minimalizują dawkę w narządach krytycznych m.in. podczas terapii neuralgii nerwu trójdzielnego. Badania przeprowadzono przy użyciu filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I oraz detektorów żelowych. Zastosowanie nowego rodzaju detektora żelowego na bazie Fricke gel PVA – GTA było możliwe dzięki współpracy z naukowym ośrodkiem zagranicznym zajmującym się produkcją różnych typów detektorów do celów dozymetrii klinicznej. Napromienianie części detektorów żelowych oraz graficzna analiza wszystkich napromienionych detektorów żelowych została przeprowadzona we współpracy z pracownikami Katowickiego Centrum Onkologii.

Badania przeprowadzono w kilku etapach. Istotnym elementem niniejszej rozprawy było opracowanie optymalnych warunków pracy detektorów żelowych stosowanych w technice LGK PFX. Ponadto, sporządzono własne fantomy, stosowane w czasie napromieniania detektorów żelowych oraz filmów dozymetrycznych. W badaniach użyto dwa urządzenia stosowane w radioterapii: LGK PFX oraz akcelerator liniowy. Przeanalizowano 9 planów leczenia, w których uwzględniono najczęściej stosowane w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego układy zblokowanych sektorów w ekspozycjach oraz ich plany hybrydowe.

Założone cele w pracy zostały osiągnięte. Zastosowane detektory umożliwiły przeprowadzenie bardzo szczegółowej analizy otrzymanych rozkładów dawek, głównie pod kątem występujących efektów, charakterystycznych dla zblokowanych ekspozycji. Otrzymano bardzo obiecujące wyniki w przypadku zastosowania detektora żelowego Fricke gel PVA – GTA w dozymetrii klinicznej dla LGK PFX.

ABSTRACT

Radiotherapy, which uses the energy of ionizing radiation, is one of the methods of local treatment of both malignant and benign tumors. Technological development helps to improve this method of treatment both in the field of radiotherapy equipment and treatment planning systems. The improvement of working tools and the introduction of new, advanced irradiation techniques make it possible to deliver a given dose to the target area with increasingly better precision.

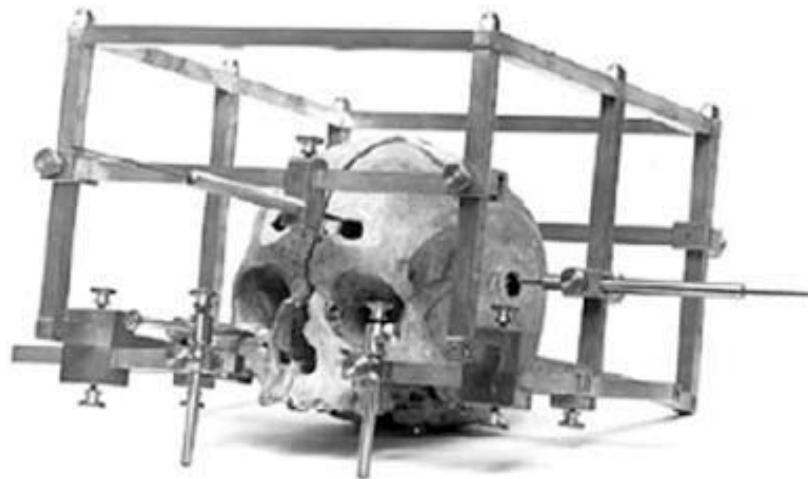
The main research objective of this dissertation is to analyze the dose distributions of blocked radiation beams in the LGK PFX technique. Blocked beams effectively minimize the dose to organs at risk, among others, during the trigeminal neuralgia treatment. The study was performed using Gafchromic™ EBT3 Ballcube I dosimetric films and gel detectors. The use of a new type of gel detector based on Fricke gel PVA - GTA was possible through cooperation with a scientific foreign center engaged in the production of various types of detectors for clinical dosimetry. The irradiation of some gel detectors and the graphical analysis of all irradiated gel detectors were performed in collaboration with the Katowice Oncology Center.

The study was conducted in several stages. An important part of this dissertation was the development of optimal operating conditions for the gel detectors used in the LGK PFX technique. In addition, individual phantoms were prepared and used during the irradiation of gel detectors and dosimetry films. This study used two devices applied in radiotherapy: the LGK PFX and a linear accelerator. Nine treatment plans that included the most commonly used systems of interlocked sectors in beams for the treatment of trigeminal neuralgia and their hybrid plans were analyzed.

The objectives set in the dissertation were achieved. The applied detectors allowed for a very detailed analysis of the obtained dose distributions, mainly in terms of the effects specific to the blocked beams. Very promising results were obtained when using the Fricke gel PVA – GTA detector in clinical dosimetry for LGK PFX.

WSTĘP

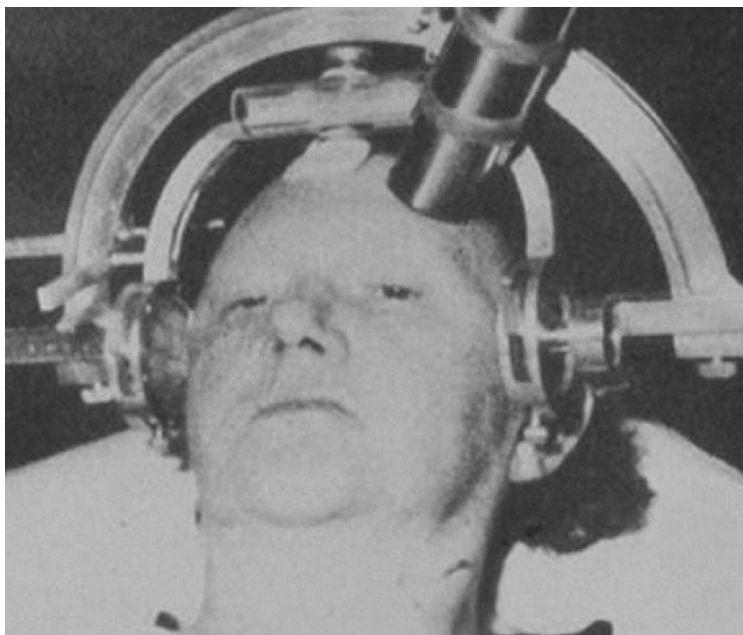
Historia radiochirurgii sięga początku w roku 1895, 26 listopada, kiedy to Wilhelm Conrad Röntgen odkrył promienie rentgenowskie. Jego raport, „Über eine neue art von strahlen” („O nowym rodzaju promienia”), pojawił się 6 tygodni później (Mould, 1993). Już od stycznia, 1896 r. promienie rentgenowskie stosowano do leczenia raka skóry. Wkrótce po tym, odkrycie radioaktywności przez Henriego Becquerel’a w 1896 r. oraz radu przez Marię Skłodowską-Curie, spowodowało przełom w leczeniu zmian nowotworowych z zastosowaniem promieniowania jonizującego. Promieniowanie rentgenowskie zastosowano w leczeniu pacjentów z guzami podstawnymi czaszki już w 1906 r., a brachyterapię radem zastosowano w leczeniu podobnych schorzeń mniej więcej w tym samym czasie (Hirsch, 1910). Harvey Cushing, „ojciec” amerykańskiej neurochirurgii, miał rozległe doświadczenie w leczeniu zarówno promieniami rentgenowskimi, jak i brachyterapią, chociaż pozostał sceptyczny, co do użyteczności któregośkolwiek z nich (Schulder i in., 1996). Inni neurochirurdzy kontynuowali badania nad zastosowaniem promieniowania jonizującego w pierwszej połowie XX wieku (Schulder i in., 2001). Jednym z zastosowań było leczenie guzów głowy. Z biegiem czasu ulepszano metodę i tak w 1918 roku opracowano pierwszą ramę stereotaktyczną w celu unieruchomienia głowy pacjenta w czasie leczenia, co niewątpliwie wpłynęło na precyzję tej metody. Rysunek 1 przedstawia pierwszej konstrukcji ramę stereotaktyczną opracowaną przez Mussena w roku 1918.



Rysunek 1. Zdjęcie ludzkiego aparatu stereotaktycznego opracowanego przez Mussena w 1918 r. (Pereira i in., 2008).

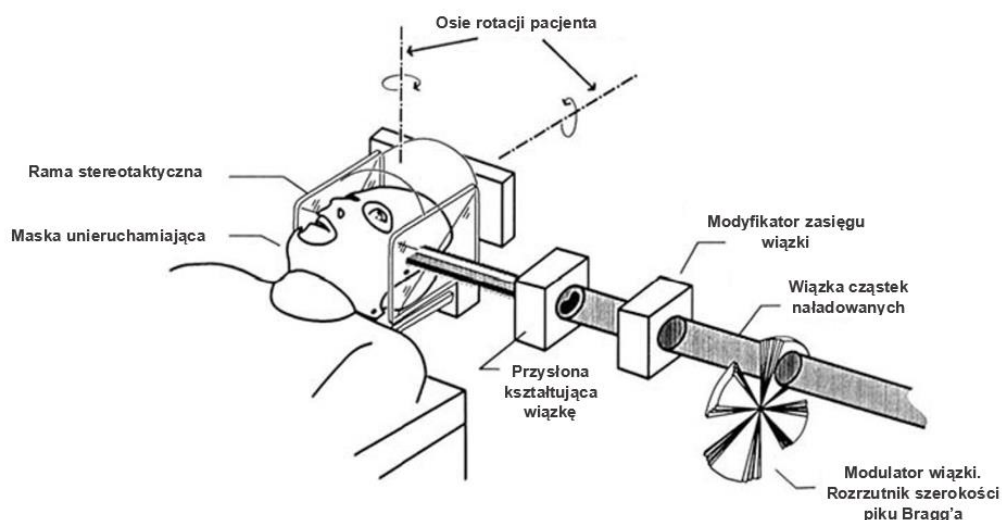
Pojęcie radiochirurgii stereotaktycznej (RCHS) (ang. Stereotactic Radiosurgery, SRS) zostało wprowadzone w roku 1951 przez profesora Lars’a Leksell’a (Leksell, 1951),

który wraz z fizykiem i radiobiologiem Borje Larsson'em, opracowali nową koncepcję radiochirurgii z wykorzystaniem zaprojektowanych urządzeń i ulepszonej ramy stereotaktycznej. Dzięki temu uzyskano nową nieinwazyjną metodę niszczenia dyskretnych obszarów anatomicznych w mózgu, minimalizując jednocześnie wpływ na otaczające zdrowe tkanki. Do tego celu użyto ortowoltowe 200 kV wiązki promieniowania X do napromieniania obszarów głowy z użyciem zamontowanej tzw. ramy stereotaktycznej Leksell'a (AAPM Report 54, 1995). Rysunek 2 przedstawia pierwsze próby realizacji radiochirurgii stereotaktycznej przy użyciu wiązki promieniowania X 200 kV doprowadzonej w rurze zamontowanej na ramie stereotaktycznej.



Rysunek 2. Pierwsza próba radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem promieniowania X (Lunsford i in. 2016).

Zastosowana metoda z wykorzystaniem wiązki promieniowania X była niewystarczająca i poszukiwano coraz to bardziej precyzyjniejszych metod w celu zdeponowania dawki w małych obszarach zlokalizowanych w głowie. W kolejnych konstrukcjach zaproponowano wiązkę protonową. Metoda okazała się skuteczniejsza i dawała zadawalające wyniki. Na Rysunku 3 przedstawiono schemat doprowadzenia wiązki protonowej w radiochirurgii stereotaktycznej.



Rysunek 3. Rozkładanie i kształtowanie wiązki protonowej w radiochirurgii stereotaktycznej za pomocą akceleratora (na podstawie: www.what-when-how.com. Stan na 19.02.2020).

Tak skonstruowany model po raz pierwszy wykorzystano w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (ang. trigeminal neuralgia, TN). W tym samym okresie grupy badawcze w Berkeley i Bostonie rozpoczęły badania nad wykorzystaniem wiązki protonów w radiochirurgii. Ernest Lawrence, profesor w University of California, Berkeley w 1929 r i jedna z wielkich postaci fizyki XX wieku, wynalazł cyklotron, otrzymując za to odkrycie Nagrodę Nobla w 1939 r. W latach 50-tych XX wieku jego brat John rozpoczął badania nad wykorzystaniem ciężkich cząstek (wiązek protonów, a następnie wiązek jonów helu) w leczeniu guzów przysadki i innych zaburzeń wewnątrzczaszkowych (Kirn, 1988). Raymond Kjellberg, neurochirurg w ośrodku Harvard Massachusetts General Hospital, użył wiązki protonów do terapii zmian zlokalizowanych w obrębie głowy (Kjellberg i in., 1988). Leczone wtedy głównie pacjentów z wadami tętniczo-żylnymi i guzami przysadki. Podobne badania podjęto w Kalifornii z użyciem cząstek α (Fabrikant i in., 1985). Wiązki cząstek mają tę zaletę, że deponują swoją energię w wybranym punkcie w obszarze tzw. piku Bragga, przy minimalnej dawce wyjściowej. W praktyce, wiązki muszą być starannie ukształtowane i rozłożone, aby leczyć pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi. Jednak koszty budowy i utrzymania cyklotronu ograniczyły zastosowanie ciężkich cząstek w SRS.

Po wielu eksperymentach z wiązkami ciężkich cząstek naładowanych oraz promieniowania X, Leksell i jego współpracownicy ostatecznie zaprojektowali urządzenie Leksell Gamma Knife[®] (LGK, 1968) (Elekta AB, Sztokholm, Szwecja), czyli tzw. "Nóż Gamma", w którym użyto 179 źródeł izotopu kobaltu 60 (^{60}Co) dostarczających

skolimowane wiązki promieniowania, wszystkie skierowane w stronę wspólnego punktu centralnego – izocentrum.

W epoce przed tomografią komputerową (TK) (ang. Computer Tomography, CT) zabiegi te ograniczały się do pacjentów z malformacjami tętniczo-żylnymi mózgowia (ang. Arteriovenous Malformations, AVMs) (Steiner i in., 1972) i nerwiakami akustycznymi, które można było obrazować odpowiednio za pomocą angiografii lub politomografii (Leksell, 1983).

Pojawienie się w połowie lat siedemdziesiątych TK i około 10 lat później obrazowania rezonansem magnetycznym (RM) (ang. Magnetic Resonance Image, MRI), otworzyło możliwość precyzyjnego określenia granic leczonej zmiany oraz lokalizację zdrowych tkanek wewnątrz czaszki. W latach osiemdziesiątych nastąpił gwałtowny rozwój SRS od ezoterycznej techniki dostępnej w oryginalnym LGK w Sztokholmie (i jako frakcjonowane zabiegi w kilku akceleratorach ciężkich cząstek na całym świecie) do rozwijającej się technologii o coraz większej użyteczności.

W miarę rozwoju badań diagnostycznych, pojawiły się nowe możliwości wykorzystania akceleratorów liniowych w terapii techniką stereotaktyczną. Urządzenia te były bardziej dostępne i tańsze niż LGK lub akceleratory ciężkich cząstek (Podgorsak i in., 1989). Niezależnie pracujące zespoły w Buenos Aires w Argentynie i Vicenzie we Włoszech (Betti i in., 1984; Columbo i in., 1985), poinformowały o udanej adaptacji akceleratorów liniowych do SRS. Ich rozwiązania pozwoliły na obrót suwnicy liniowej w jednej płaszczyźnie. Po kilku latach Lunsford i jego zespół zakończyli instalację pierwszego amerykańskiego LGK w University of Pittsburgh (Lunsford i in., 1989).

W tym samym czasie Winston i Lutz (Winston i Lutz, 1988) opisali zastosowanie dostępnej w handlu ramy stereotaktycznej do radiochirurgii przy użyciu akceleratora liniowego. Idąc w ich ślady, Alexander III i Loeffler (Alexander III i Loeffler, 1993) oraz Loeffler wraz z grupą badawczą (Loeffler i in., 1995) pokazali, w jaki sposób akcelerator liniowy poświęcony SRS może być praktyczną alternatywą dla LGK. Inną zaletą systemów akceleratora liniowego, oprócz wszechobecności i niższych kosztów, jest dostępność kolimatorów w znacznie większej różnorodności średnic niż w przypadku LGK. Pozwoliło to na zastosowanie pojedynczych izocentrów do leczenia pacjentów, których guzy miały średnicę większą niż 18 mm (średnica największego kolimatora LGK). Niemniej jednak, mniej więcej w tym samym czasie, zainstalowano kilka LGK w kilku lokalizacjach na całym świecie.

W miarę wzrostu doświadczenia klinicznego pojawiało się coraz więcej publikacji, poszerzano tym samym wskazania do leczenia. Pojawiła się debata na temat zalet LGK w porównaniu z SRS opartym na liniowych akceleratorach. Do chwili obecnej wydaje się, że badania zarówno kliniczne jak i fizyczne rozwiązały problem polegający na tym, że SRS można skutecznie realizować zarówno przy użyciu urządzenia LGK jak i liniowych akceleratorów medycznych, jednak każda z zastosowanych technik ma swoje wady i zalety.

1. Radiochirurgia stereotaktyczna

1.1 Technika stereotaktyczna

SRS to precyzyjna technika napromieniania realizowana przez aparaty stereotaktyczne i stosująca wiązki promieniowania jonizującego do napromieniania zmian wysoką dawką w zazwyczaj pojedynczej frakcji. Frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (ang. Stereotactic Radiotherapy, SRT) wykorzystuje technikę stereotaktyczną i wiązki promieniowania do kilku dawek frakcyjnych na obszar leczonej zmiany.

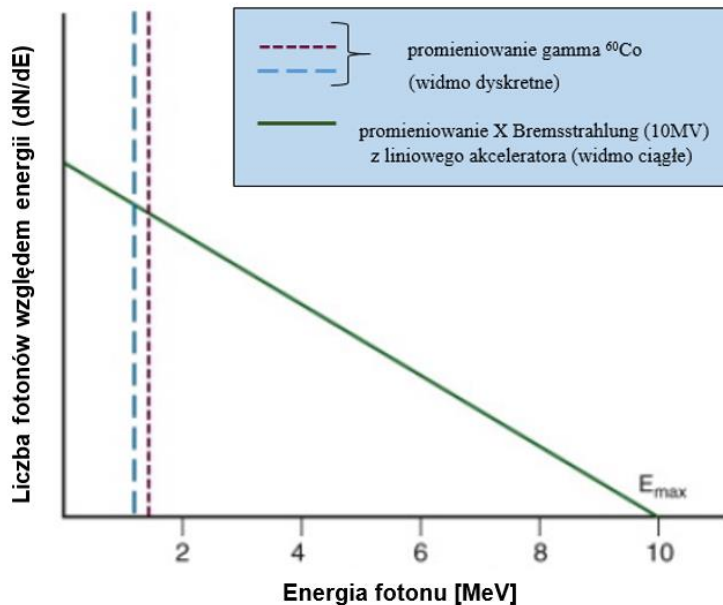
SRS oraz SRT to zasadniczo dwuetapowe procesy składające się z: 1. Definicji kształtu i lokalizacji leczonej zmiany przy wykorzystaniu badań diagnostycznych (TK, RM, pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. Positron Emission Tomography, PET) i/lub angiografia), 2. Opracowania i realizacji zaplanowanego leczenia. Techniki terapeutyczne stosowane w SRS i SRT mają za zadanie skupić zadaną dawkę w leczonej zmianie ze stromym gradientem dawki na zewnątrz leczonej zmiany. Szybki spadek dawki poza zewnętrzną krawędzią zmiany prowadzi do znacznego obniżenia dawki w tkankach zdrowych sąsiadujących z leczoną zmianą (AAPM Report nr 54, 1995).

Obecnie do technik stereotaktycznego napromieniania wiązką zewnętrzną wykorzystuje się: promieniowanie fotonowe generowane w liniowych akceleratorach o nominalnej energii promieniowania 4 – 18 MV, wiązki ciężkich cząstek naładowanych (np. protony, jony węgla) oraz promieniowanie γ powstałe w wyniku rozpadu radioaktywnego izotopu ^{60}Co . Jak wspomniano wcześniej, pierwsze użycie 200 kV wiązki promieniowania X oraz ramy stereotaktycznej w leczeniu zmian wewnątrzczaszkowych miało miejsce w 1950 r. (Leksell, 1951), natomiast pierwsze leczenie przy użyciu techniki trójwymiarowej przy zastosowaniu wiązki megawoltowej w leczeniu zmian wewnątrzczaszkowych przeprowadzono w roku 1975 (Kerst, 1975).

Istnieje wiele urządzeń, które mogą być używane do realizacji technik stereotaktycznych, w tym LGK oraz systemy akceleratora liniowego (LINAC) np. CyberKnife (CK) (Accuray, Sunnyvale, CA, USA), Novalis TX oraz cyklotrony przyspieszające wiązkę ciężkich cząstek naładowanych ze źródła.

Można wymienić trzy fundamentalne różnice w źródłach promieniowania dla LGK i akceleratorów liniowych. Po pierwsze, źródło ^{60}Co jest zawsze „włączone”, ponieważ dochodzi do naturalnego rozpadu radioizotopu natomiast wiązka fotonowa w akceleratorze liniowym powstaje w wyniku konwersji wiązki elektronowej, która powstaje w wyniku

termoemisji z rozgrzanego metalu pod wpływem przepływu prądu, na wiązkę fotonową. Akcelerator liniowy staje się źródłem promieniowania w momencie, gdy jest on podłączony do zasilania elektrycznego. Po drugie, widma fotonów w obu przypadkach są różne (Rys. 4). Podczas każdego rozpadu źródła ^{60}Co , emitowane są dwa monoenergetyczne kwanty γ o energiach 1.17 i 1.33 MeV, dzięki czemu powstaje widmo dyskretne dla tych dwóch energii. Udział jednych i drugich energii w wiązce jest taki sam i dlatego przyjmuje się, że energia promieniowania ^{60}Co jest średnią arytmetyczną wymienionych energii i wynosi 1.25 MeV. Liniowy akcelerator natomiast wytwarza wiązki promieniowania o widmie ciągłym. W skład takiego promieniowania wchodzi fotonów o energiach od bliskich zera do danej wartości maksymalnej. Wartość maksymalna energii fotonów w wiązce jest związana z efektywnym potencjałem przyspieszającym będącym w przypadku aparatów megawoltowych sumą potencjałów składowych przyspieszających elektrony, które ostatecznie wyhamowywane są na tarczy filtrów (umieszczonej na wyjściu z akceleratora) – w wyniku tego powstaje promieniowanie X. W związku z tym, energię w przypadku promieniowania fotonowego określa się w jednostkach przyłożonego napięcia. Można, zatem wyznaczyć średnią energię rentgenowską wynoszącą około jednej trzeciej E_{max} i jest ona zgodna z przewidywaniami teoretycznymi dla ciągłego widma bremsstrahlung (Rys. 4). Trzecią znaczącą różnicą jest możliwość wytworzenia przez akcelerator liniowy zarówno wiązki elektronowej jak i wiązki fotonów poprzez zastosowanie odpowiednich filtrów konwertujących. Przyspieszona wiązka elektronów może opuścić akcelerator w kontrolowanych warunkach rozproszenia. W LGK promieniowanie γ ^{60}Co występuje, jako następstwo rozpadu β . Cząstki beta czyli elektrony są zatrzymywane przez kapsułkę źródłową i nie można ich wykorzystać do leczenia.



Rysunek 4. Dyskretne oraz ciągłe widmo promieniowania. Dyskretne widmo promieniowania jest charakterystyczne dla fotonów emitowanych przez radioizotopy, z kolei widmo ciągłe jest charakterystyczne dla wieloenergetycznego promieniowania X (bremsstrahlung) emitowanego z akceleratora liniowego (na podstawie: www.sciencedirect.com. Stan na dzień 23.02.2020).

Podobnie jak w LGK, akceleratory liniowe mają zdefiniowane izocentrum. Jest to punkt przecięcia osi obrotu ramienia głowicy oraz osi centralnej wiązki promieniowania. W przypadku akceleratorów liniowych można realizować plany leczenia dla jednego lub wielu izocentrów. Początkowe systemy akceleratorów liniowych wykorzystywały specjalne kolimatory kołowe o średnicach od 5 do 60 mm w celu zmniejszenia półcienia wiązki a tym samym dawki promieniowania dla zdrowych tkanek. Jednak zastosowanie kolimatorów kołowych znacznie ogranicza możliwość kształtowania izodozy terapeutycznej, szczególnie w przypadku planów z pojedynczym izocentrum. Doskonała zgodność jest teraz możliwa dzięki zastosowaniu kolimacji wielolistkowej oraz wielu stałych pól lub radiochirurgii z łukiem dynamicznym. W tym ostatnim kształt pola nieustannie się zmienia, dostosowując pola widzenia do objętości docelowej.

Wszystkie rodzaje stereotaktycznej radiochirurgii i radioterapii działają w podobny sposób. Specjalistyczny sprzęt skupia wiele małych wiązek promieniowania w guzie lub innym celu. Każda wiązka ma bardzo niewielki wpływ na tkankę, przez którą przechodzi, ale docelowa dawka promieniowania jest dostarczana do miejsca, w którym krzyżują się wszystkie wiązki. Wysoka dawka promieniowania dostarczanego do wyznaczonego obszaru guza powoduje, że guzy kurczą się, a naczynia krwionośne zamykają się z czasem po leczeniu, pozbawiając dopływu krwi do guza. Precyzja stereotaktycznej radiochirurgii oznacza maksymalne zminimalizowanie uszkodzenia zdrowych otaczających tkanek.

W leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego z zastosowaniem techniki LGK zapewniają wysoką oszczędność struktur krytycznych (m.in. pień mózgu, płat skroniowy oraz nerwy czaszkowe VII i VIII) a przy wyższej dawce można uzyskać wysoki gradient dawki, czyli szybki spadek dawki poza targetem (Descovich, 2010). Stąd wysoka przewaga techniki LGK, szczególnie dla zmian o średnicy ok. 2-2.5 cm.

Na Rysunku 5 przedstawiono wygląd A). urządzenia LGK znajdującego się w Exira Gamma Knife Perfexion w Katowicach oraz B). wygląd akceleratora liniowego Elekta Synergy dostępnego w Katowickim Centrum Onkologii. Oba aparaty były stosowane do badań w niniejszej pracy.

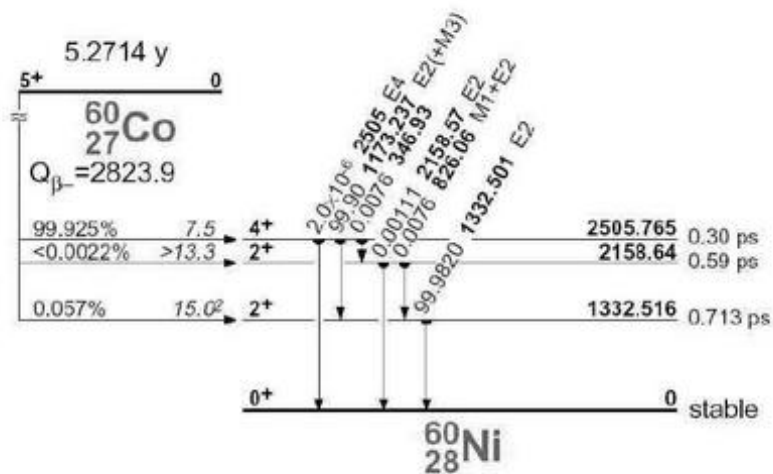


Rysunek 5. Urządzenie A) LGK PFX w Exira Gamma Knife w Katowicach (fot. D. Latus), B) akcelerator liniowy Elekta Synergy w Katowickim Centrum Onkologii (źródło własne).

1.2 Technika Gamma Knife®

1.2.1 Podstawy fizyczne

Źródłem promieniowania w LGK jest ^{60}Co . ^{60}Co jest sztucznym radioaktywnym nuklidem, który jest wytwarzany przez bombardowanie, naturalnie występującego, stabilnego kobaltu-59 (^{59}Co), neutronami w reaktorze jądrowym, w którym ^{59}Co pochłania jeden neutron, tworząc ^{60}Co . Radioaktywny ^{60}Co rozpada się do stabilnego niklu-60 (^{60}Ni) emitując promieniowanie β^- , po którym następuje emisja dwóch wysokoenergetycznych promieni γ . Elektrony z β^- są pochłaniane w źródle i nie odgrywają terapeutycznej roli. Główną rolę w leczeniu techniką LGK odgrywają dwa emitowane kwanty γ o średniej energii 1.25 MeV. Na rysunku 6 przedstawiono schemat rozpad izotopu ^{60}Co .



Rysunek 6. Schemat rozpadu radioizotopu ^{60}Co do stabilnego nuklidu ^{60}Ni (Table of Isotopes).

Czas połowicznego zaniku dla ^{60}Co wynosi 5.26 lat. Z tego względu urządzenia LGK wymagają okresowej wymiany źródeł promieniotwórczych (zwykle po 5 – 7 latach użytkowania). Taka procedura trwa kilka tygodni i wymaga podłączenia specjalnego urządzenia przeładowującego do urządzenia LGK, aby usunąć wszystkie stare źródła i załadować nowe. Po każdej procedurze ponownego ładowania należy przeprowadzić uruchomienie systemu wraz z ustawieniem izocentrum i szeregiem testów akceptacyjnych oraz dozymetrycznych.

Każde źródło w LGK składa się z 12 granulek izotopu ^{60}Co , gdzie średnica i wysokość każdej granuli wynosi 1 mm. Wszystkie granulki każdego źródła są umieszczane jedna na drugiej w kapsułce ze stali nierdzewnej. Następnie, kapsułka jest powlekana jeszcze dwiema kapsułkami o większych średnicach. Na koniec umieszczana jest w docelowym aluminiowym pojemniku, w którym jest montowana do urządzenia LGK (Rys. 7).



Rysunek 7. Fotografia kapsulek i docelowego pojemnika, w którym umieszczane są granulki źródła ^{60}Co (źródło własne).

Całkowita liczba źródeł ^{60}Co to 201 lub 192, w zależności od modelu danego LGK. Całkowita aktywność wszystkich źródeł nowo montowanych wynosi około 2.22×10^{14} Bq, gdzie moc dawki wynosi około 3.5 Gy/min (wartość dla pomiaru w izocentrum przy użyciu największego kolimatora LGK oraz sferycznego fantomu z tworzywa ABS o średnicy 160 mm) (Phillips, 1993).

Dawka pochłonięta przez tkankę jest obecnie uważana za najlepszą ilościową miarę biologicznego efektu deponowania energii w tkance przez promieniowanie jonizujące. Energia promieniowania wykorzystywana w radiochirurgii, niezależnie od tego, czy są to fotony promieniowania rentgenowskiego lub γ , czy cząstki naładowane (protony, jony węgla) jest najważniejszą właściwością promieniowania. Energię w tym kontekście można uznać za miarę zdolności fotonów lub cząstek do wytworzenia fizycznej zmiany w atomach i cząsteczkach, przez które przechodzi. Zmiana ta ma zazwyczaj postać jonizacji (wybicie elektronu z atomu lub cząsteczki), tak, że foton lub cząstka deponująca energię jest równoznaczna z powodowaniem jonizacji. Im więcej energii ma foton lub cząstka, tym więcej jonizacji może powodować. Dawkę zaabsorbowaną w tkance określa się jako ilość energii dE zdeponowanej w jednostce masy dm . Zależność tę przedstawia poniższy wzór:

$$D = \frac{dE}{dm}. \quad (1)$$

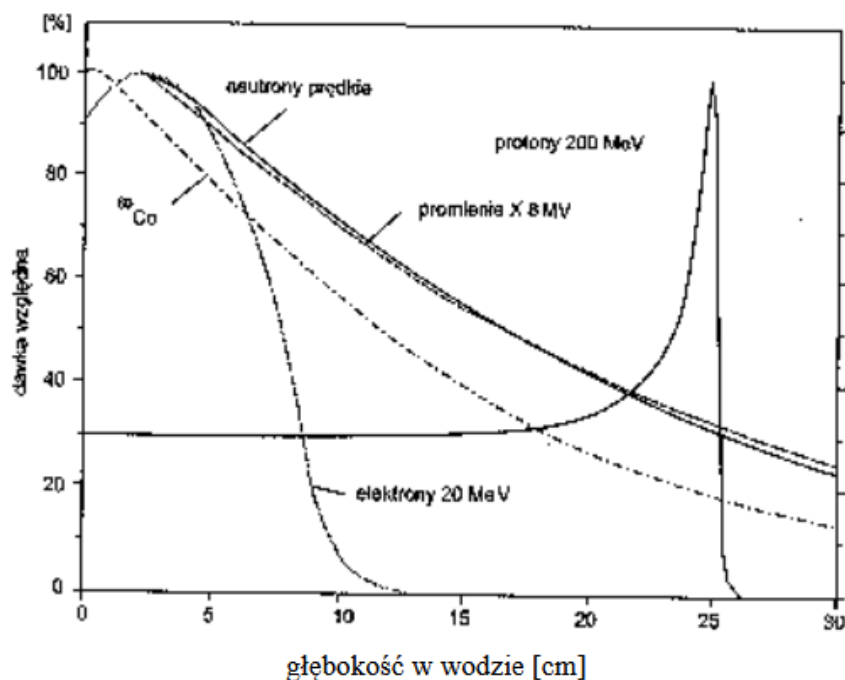
Jednostką dawki jest grej (Gy), który jest zdefiniowany, jako 1 J energii zdeponowanej w 1 kg tkanki (1 Gy=1 J/1 kg).

Fotony promieniowania rentgenowskiego lub γ można traktować, jako falę elektromagnetyczną, poruszającą się z prędkością światła i charakteryzującą się wyłącznie ilością energii, którą niesie. Fotony pochodzące z jąder promieniotwórczych (jak w przypadku LGK) nazywane są promieniami γ , natomiast te powstałe w wyniku spowalniającego zderzenia elektronów (jak w akceleratorze liniowym) nazywane są

promieniami rentgenowskimi bremsstrahlung. Fotony deponują swoją energię w dwuetapowym procesie. Najpierw przekazują energię elektronom za pomocą procesów opisanych poniżej (efekt fotoelektryczny, efekt Comptona, tworzenie par) a następnie elektrony tracą swoją energię i deponują dawkę przez jonizację. Foton wysokiej energii może przebyć znaczną odległość przez tkankę (nawet 20-30 cm) bez oddziaływania. Dopóki foton nie oddziałuje, przechodzi niezmieniony, lecz kiedy wchodzi w interakcję, zachodzą istotne zmiany w tkance. Natomiast elektron, który niesie energię zderza się wiele razy z elektronami w tkance, tracąc za każdym razem część swojej energii przy każdym zderzeniu (lub jonizacji).

Ciężkie cząstki naładowane deponują dawkę w sposób podobny do elektronów, z pewnymi istotnymi różnicami ze względu na ich większą masę. W przeciwieństwie do elektronów, poruszających się po bardzo nieregularnych torach z uwagi na znaczne odchylenia w wyniku zderzeń z innymi elektronami, cząstki naładowane ulegają jedynie niewielkim odchyleniom od toru powodując nawet do miliona jonizacji. Ponadto, w miarę jak docierają do końca swoich torów, gdzie tracą prawie całą swoją energię, zwiększa się ich współczynnik zderzeń. Ten obszar zwiększonej dawki określany jest, jako pik Bragga i jest dość znaczący dla silnie naładowanych cząstek (Strzałkowski, 1979). W ten sposób naładowane cząstki przemieszczają się po dość prostych liniach o ściśle określonej długości, w zależności od ich energii początkowej, i deponują zwiększoną dawkę na końcach swoich torów. W radioterapii ciężkimi cząstkami istotne znaczenia odgrywa tzw. Spread-out Bragg Peak, czyli poszerzony pik Bragga. Efekt ten powstaje m.in. w wyniku zastosowania większej liczby wiązek o różnej energii, co przekłada się na różną głębokość deponowania dawki a to umożliwia tworzenie jednorodnego rozkładu dawki w dowolnym targecie.

Porównanie deponowania dawki pojedynczej wiązki z penetracją głębokości w tkance dla promieni γ ^{60}Co , promieni rentgenowskich 6 MV wytwarzanych w liniowym akceleratorze oraz protonów pokazano na Rysunku 8.

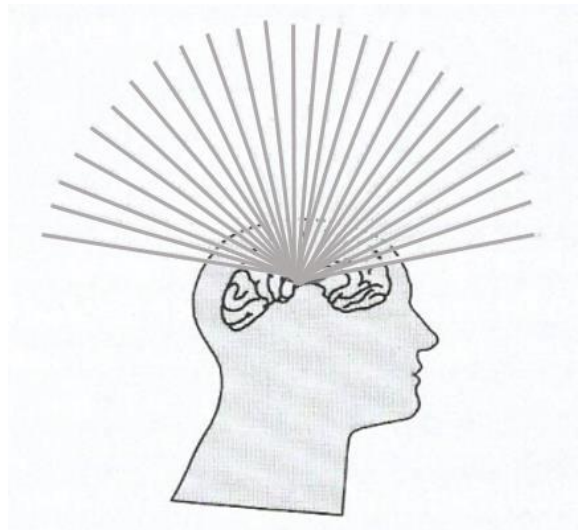


Rysunek 8. Rozkłady dawek głębokościowych w wodzie dla pojedynczej wiązki: promieni γ ^{60}Co , fotonowej 8 MeV, elektronów o energii 20 MeV, neutronów prędkich powstałych podczas bombardowania tarczy berylowej protonami o energii 66 MeV oraz protonów o energii 200 (Hryniewicz A., 2013).

Charakterystyczny dla hadronów profil dawki względnej (straty energii) w funkcji głębokości w ośrodku wodnym jest znacznie korzystniejszy w porównaniu do profilu innych rodzajów promieniowania. W związku z czym użycie wiązki ciężkich jonów pozwala na zmniejszenie obciążenia tkanki zdrowej dawką jonizującą. Po początkowym obszarze narastania dawki (tzw. build up), krzywe fotonów pokazują charakterystyczny wykładniczy spadek depozycji dawki, gdy wiązka przechodzi w głąb tkanki. W przeciwieństwie do tego wiązka protonowa ma region depozycji dawki w pobliżu końca toru wiązki znany, jako pik Bragga.

Z rysunku 8 wynika także, że przy użyciu pojedynczej wiązki ^{60}Co maksymalna dawka jest deponowana bardzo blisko powierzchni, a nie głęboko w tkance mózgowej, w której można zlokalizować potencjalne cele radiochirurgiczne. Fakt ten wynika z właściwości absorpcji wiązki fotonów, jak opisano powyżej. Aby przezwyciężyć tę niekorzystną właściwość fotonów, w LGK zastosowano dużą liczbę skolimowanych wiązek ^{60}Co (od 192-201, w zależności od modelu LGK) skierowanych do pojedynczego punktu centralnego (Webb, 1993). Przykładowo, w leczeniu guza o objętości 5 cm^3 zaplanowano 30 ekspozycji niezblokowanych z kolimatorami 4 mm w każdym sektorze, gdzie sumaryczna liczba zastosowanych pojedynczych, skolimowanych wiązek ^{60}Co wynosi 5760 a 192 wiązki realizowane są jednocześnie. Źródła umiejscowione są w jednostce

radiacyjnej LGK w kształcie półczaszy. Ta geometria prowadzi do zdeponowania wysokiej dawki w izocentrum i dostarczeniu bardzo niskiej dawki do otaczającej zdrowej tkanki. Sytuacja opisana powyżej została zilustrowana na Rysunku 9.

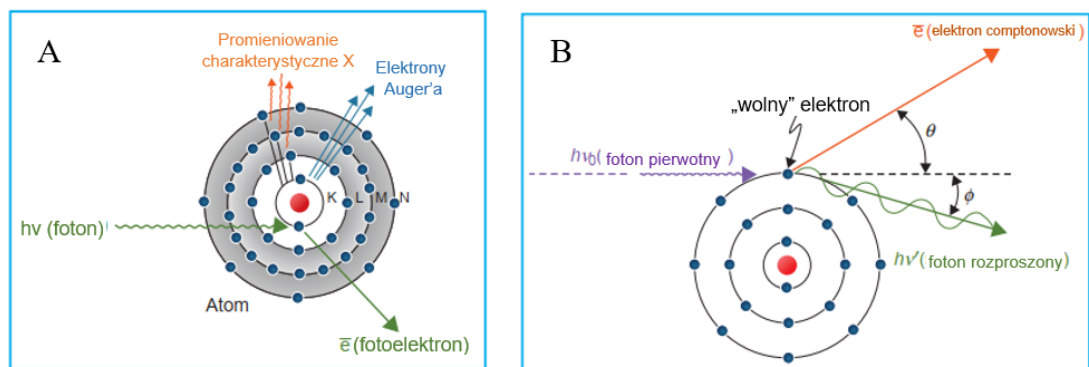


Rysunek 9. Uproszczony schemat geometrii rozchodzenia się skolimowanych wiązek ^{60}Co w LGK dla pojedynczej ekspozycji promieniowania (1 ekspozycja promieniowania to maksymalnie 192 wiązki ^{60}Co a minimalnie 24 wiązki) (Lisack, 2013).

W wyniku takiej geometrii wielu wiązek, wysoce skupiona dawka jest dostarczana do punktu izocentrycznego z bardzo stromym gradientem dawki do otaczającej tkanki. Temat gradientu dawki zostanie poruszony w kolejnych rozdziałach niniejszej pracy.

Przy przechodzeniu przez materię promieniowanie γ może oddziaływać zarówno z elektronami jak i jądrami materii. Z punktu widzenia radioterapii spośród wielu procesów praktyczne znaczenie dla pochłaniania energii promieniowania mają trzy zjawiska: zjawisko fotoelektryczne, rozpraszanie Comptonowskie i produkcja par elektron – pozyton. Jednak najistotniejsze znaczenie w neurochirurgii stereotaktycznej LGK, gdzie średnia energia promieniowania γ emitowana ze źródła ^{60}Co wynosi 1,25 MeV, ma głównie zjawisko fotoelektryczne oraz zjawisko Comptona.

Na rysunku 10 przedstawiono wybrane mechanizmy oddziaływania promieniowania γ z atomem: zjawisko A) fotoelektryczne oraz B) Comptona.



Rysunek 10. Schemat A) zjawiska fotoelektrycznego oraz B) zjawiska Comptona zachodzącego w czasie oddziaływania promieniowania γ z materią (Khan's i Gibbons, 2014).

Efekt fotoelektryczny (Rys. 10A) zachodzić może wyłącznie dla elektronów związanych w atomach. Według zasady zachowania pędu część pędu kwantu γ przejmuje trzecie ciało, jakim jest jądro atomowe. Właśnie, dlatego efekt fotoelektryczny zachodzi najczęściej dla elektronów znajdujących się na powłokach będących najbliżej jądra, chociaż z tym wiąże się też warunek określający minimalną energię fotonu, przy której może zajść zjawisko fotoelektryczne. Najsilniej związane są elektrony na powłoce najbliższej jądra zwanej powłoką K. W wyniku tego efektu kwant γ zanika, atom zostaje w stanie wzbudzonym a wyemitowany elektron ma energię kinetyczną równą: $E_k = E_\gamma - E_w$, gdzie E_w to energia wiązania elektronu na orbicie atomowej. Po uwolnieniu elektronu z powłoki w pobliżu jądra może nastąpić przeskok na tę powłokę elektronu z powłoki dalszej. Wyzwalana przy tym energia emitowana jest w postaci kwantu promieniowania elektromagnetycznego w zakresie rentgenowskim tzw. promieniowanie charakterystyczne. Może też nastąpić przekazanie energii innemu elektronowi w atomie i jego emisja. Elektron taki nazywany jest elektronem Auger'a. Prawdopodobieństwo zajścia efektu fotoelektrycznego, czyli tzw. przekrój czynny rośnie bardzo szybko ze wzrostem liczby atomowej materiału, w którym efekt zachodzi oraz maleje ze wzrostem energii samego kwantu γ . Można to zapisać w postaci empirycznej zależności: $\sigma_{ph} = C \cdot \frac{Z^k}{E_\gamma^n}$, gdzie Z jest liczbą atomową materiału a E_γ to energia kwantu γ . Dla energii $E_\gamma \ll m_0c^2$ współczynniki: $k=4.0$, $n=3.5$ natomiast dla energii $E_\gamma \gg m_0c^2$: $k=4.6$, $n=1.0$, C to stały współczynnik proporcjonalności.

Ponieważ energia wiązania elektronów na powłoce K atomów tkanek miękkich wynosi tylko około 0.5 keV, to energia promieniowania charakterystycznego wytwarzanego w biologicznych absorberach jest bardzo niska i można ją uznać za lokalnie wchłoniętą.

Prawdopodobieństwo zajścia tego zjawiska zależy od energii padającego kwantu γ oraz liczby atomowej materii, z jaką oddziałuje. Zatem, masowy współczynnik tłumienia fotoelektrycznego wynosi w przybliżeniu: $\frac{\tau}{\rho} \propto \frac{Z^3}{E^3}$. Rozkład kątowy emitowanych elektronów w efekcie fotoelektrycznym zależy od energii kwantu γ . W przypadku kwantu γ o niskiej energii, fotoelektron jest emitowany najprawdopodobniej pod kątem 90 stopni w kierunku padającego kwantu γ .

Zjawisko Comptona jest najważniejszym procesem interakcji kwantów γ dla energii wiązki stosowanej w radioterapii (w tym także radiochirurgii LGK). W rzeczywistości, w przedziale energii od 200 keV do 2 MeV jest to jedyna istotna interakcja w tkance miękkiej. Efekt Comptona to rozproszenie fotonu na quasi-swobodnym elektronie, czyli tak, jakby był on „wolnym” elektronem. Oznacza to, że energia wiązania elektronu jest znacznie mniejsza niż energia padającego kwantu γ . W tym oddziaływaniu elektron odbiera część energii padającego kwantu γ (E_γ) i jest emitowany pod kątem θ , natomiast kwant γ , przy zmniejszonej energii, jest rozpraszany pod kątem Φ (Rys. 10 B). Energia rozproszonego kwantu γ (E'_γ) jest też zależna od kąta rozproszenia według wzoru:

$$\frac{E'_\gamma}{E_\gamma} = \frac{1}{1 + \varepsilon(1 - \cos\Phi)},$$

gdzie ε jest określone jako stosunek energii kwantu γ do energii spoczynkowej elektronu: $\varepsilon = E_\gamma/m_0c^2$. Jak widać z postaci tego wzoru stosunek energii fotonu rozproszonego do energii fotonu pierwotnego ma najmniejszą wartość dla rozproszenia do tyłu, $\Phi = \pi$, $\cos \Phi = -1$ i zależy jest, poprzez wartość ε , od energii fotonu. Najsilniejsza zależność od kąta jest dla dużych energii. Przekrój czynny na efekt Comptona określa wzór Kleina Nishiny, który ma złożoną formę. Dla dużych energii fotonów przekrój czynny na jeden elektron może być wyrażony prostą zależnością: $\sigma_c^e \propto \frac{\ln \varepsilon}{\varepsilon}$, z której widać, że przekrój czynny na efekt Comptona jest malejącą funkcją energii pierwotnego fotonu. W atomie, gdzie jest Z elektronów, przekrój czynny na jeden atom jest większy i określony jest zależnością: $\sigma_c^{atom} = Z \cdot \sigma_c^e$.

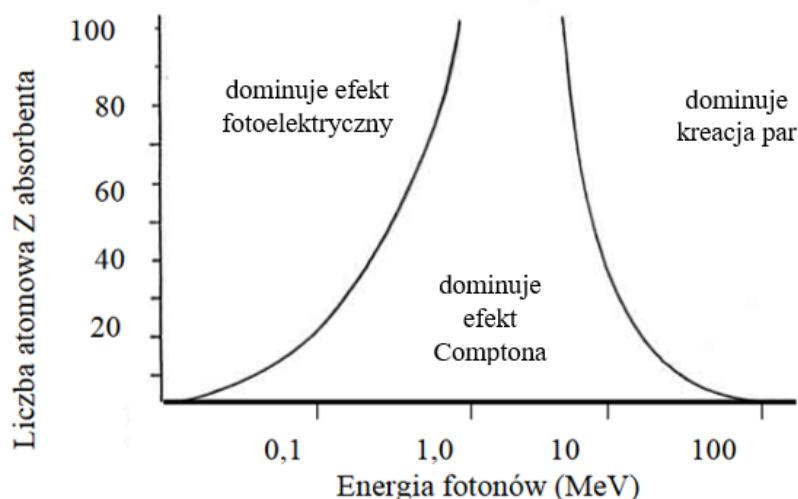
Ponieważ oddziaływanie Comptona dotyczy zasadniczo wolnych elektronów w materiale pochłaniającym, jest ono niezależne od liczby atomowej Z . Wynika z tego, że masowy współczynnik tłumienia dla oddziaływania comptonowskiego (σ_c/ρ) jest niezależny od Z a zależy tylko od liczby elektronów na gram materiału. Chociaż liczba elektronów na gram zmniejsza się powoli, ale systematycznie z liczbą atomową, większość materiałów z wyjątkiem wodoru można uznać za posiadające w przybliżeniu taką samą

liczbę elektronów na gram. Tak więc, σ_c/ρ jest prawie taki sam dla wszystkich materiałów.

Z powyższego omówienia wynika, że jeżeli energia wiązki znajduje się w regionie, w którym efekt Comptona jest jedynym możliwym sposobem oddziaływania, w przybliżeniu takie samo tłumienie wiązki wystąpi w każdym materiale o tej samej gęstości, wyrażonej jako g/cm^2 . Na przykład, w przypadku wiązki promieniowania γ ^{60}Co , która oddziałuje w efekcie Comptona, tłumienie promieniowania na 1 g/cm^2 dla kości jest prawie takie samo jak dla tkanki miękkiej. Jednakże 1 cm kości osłabi promienie bardziej niż 1 cm tkanki miękkiej, ponieważ kość ma większą gęstość elektronową (ρ_e). Gdyby przyjąć, że gęstość kości wynosi 1.65 g/cm^3 , a tkanki miękkiej 1.04 g/cm^3 , wówczas tłumienie wytwarzane przez 1 cm kości będzie równoważne tłumieniu wytwarzanemu przez 1.53 cm tkanki miękkiej. Poniżej wzór opisujący opisaną zależność (Khan i Gibbons, 2014):

$$(1\text{cm}) \frac{(\rho_e)_{\text{kości}}}{(\rho_e)_{\text{mięśnie}}} = (1\text{cm}) \times \frac{1.65 \left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right) \times 3.19 \times 10^{23} \left(\frac{\text{elektrony}}{\text{g}}\right)}{1.04 \left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right) \times 3.31 \times 10^{23} \left(\frac{\text{elektrony}}{\text{g}}\right)} = 1.53 \text{ cm}. \quad (2)$$

Prawdopodobieństwo interakcji fotonu z materią poprzez dowolne z różnych opisanych powyżej zjawisk będzie zależeć od energii $h\nu$ fotonu i liczby atomowej Z materiału tłumiącego. Zasadniczo, efekt fotoelektryczny dominuje przy niskich energiach fotonów, rozpraszanie Comptona przy energiach pośrednich i wytwarzanie par przy wysokich energiach fotonów. Rysunek 11 ilustruje poglądowo obszary dominacji poszczególnych efektów w funkcji zarówno energii fotonów, jak i liczby atomowej Z . Obszar dominacji efektu fotoelektrycznego obejmuje najniższe energie, ale sięga tym wyższych wartości, im większa jest liczba atomowa danego materiału. Efekt Comptona dominuje w obszarze energii wokół wartości 1 MeV i dlatego właśnie w tym obszarze istnieje duża różnica pomiędzy współczynnikiem osłabienia wiązki i współczynnikiem absorpcji. Efekt kreacji par pojawia się dla energii powyżej 1 MeV i dominuje dla pierwiastków ciężkich.



Rysunek 11. Względne zakresy energii fotonu dominujące dla trzech głównych efektów interakcji fotonu z materią (na podstawie: Podgorsak, 2005).

Napromieniowanie dowolnego układu biologicznego generuje szereg procesów, które różnią się znacząco w skali czasowej.

Faza fizyczna składa się z interakcji między cząsteczkami naładowanymi a atomami, z których składa się tkanka. Elektronowi o wysokiej prędkości zajmuje około 10^{-18} s, aby przejść przez helisę DNA i około 10^{-14} s, aby przejść przez komórkę ssaka.

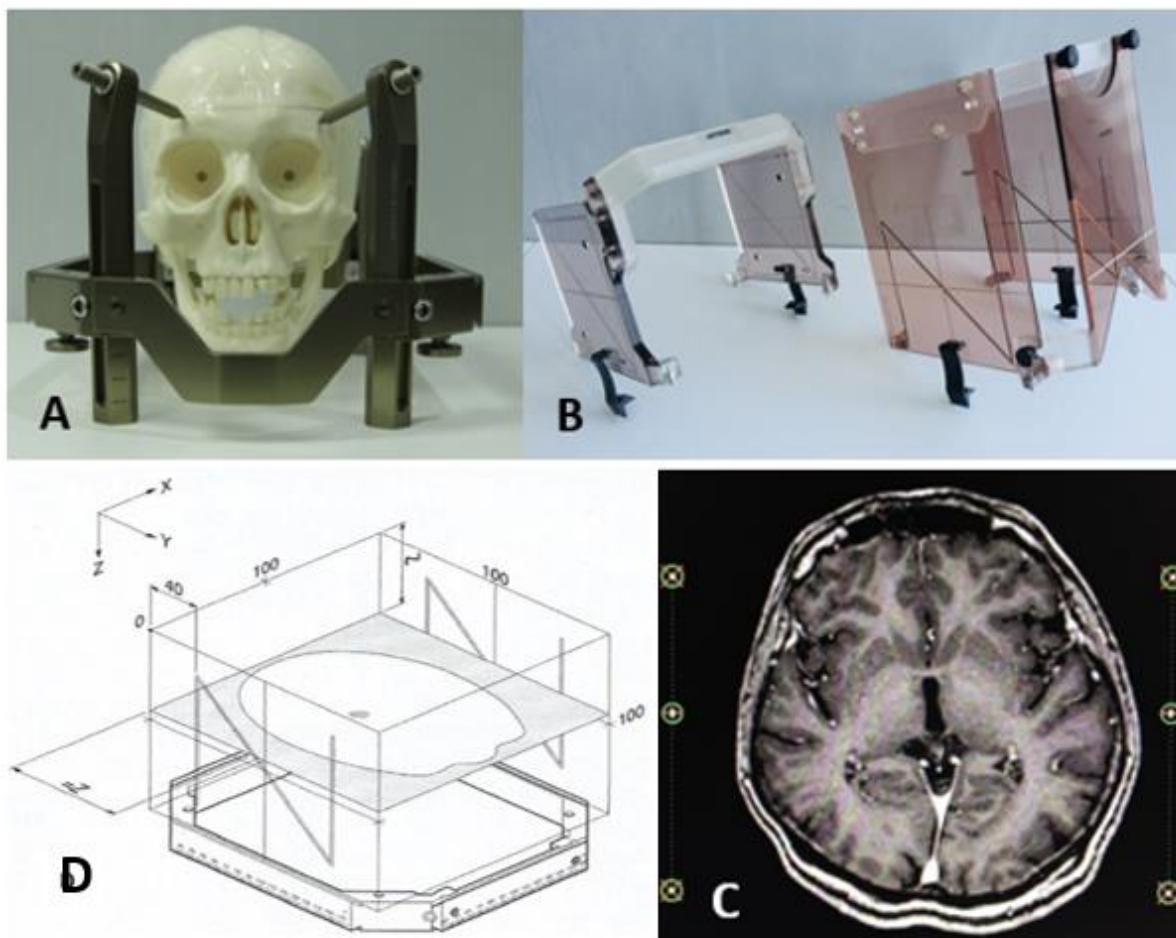
Faza chemiczna opisuje okres, w którym uszkodzone atomy i cząsteczki reagują z innymi składnikami komórkowymi w szybkich reakcjach chemicznych. Jonizacja i wzbudzenie prowadzą do zerwania wiązań chemicznych i powstania wolnych rodników. Są one wysoce reaktywne i biorą udział w szeregu reakcji trwających około 1 ms po ekspozycji na promieniowanie. Ważną cechą fazy chemicznej jest współzawodnictwo między dwoma typami reakcji: wymiatania wolnych rodników przy pomocy np. związków sulfhydrylowych, które inaktywują wolne rodniki, oraz reakcji wiązania, które prowadzą do stabilnych zmian chemicznych w cząsteczkach biologicznie ważnych. Faza chemiczna trwa od 10^{-5} s do 10^{-7} s.

Faza biologiczna obejmuje wszystkie kolejne procesy i trwa od kilku ms do godziny. Zaczynają się one od reakcji enzymatycznych, które działają na resztkowe uszkodzenia chemiczne. Zdecydowana większość zmian, na przykład zerwanie pojedynczej nici DNA, jest z powodzeniem naprawiana. Niektóre rzadkie zmiany (przerwanie podwójnoniciowe) nie ulegają naprawie i to one ostatecznie prowadzą do śmierci komórki. Śmierć komórki nie następuje natychmiast. W rzeczywistości, po małych dawkach promieniowania komórki mogą ulec licznym mitotycznym podziałom przed śmiercią. Uszkodzenie komórek macierzystych, a następnie ich utrata, spowodowałyby wczesne objawy uszkodzenia tkanek

normalnych w pierwszych tygodniach i miesiącach po ekspozycji na promieniowanie. Przykładami są m.in.: rozpad skóry lub błon śluzowych. Drugorzędym skutkiem śmierci komórki jest kompensacyjna proliferacja komórek, która występuje zarówno w normalnej tkance, jak i nowotworach. W późniejszym czasie po napromieniowaniu zdrowych tkanek pojawiają się późne skutki napromieniania. Należą do nich zwłóknienie i teleangiektazja skóry, uszkodzenie rdzenia kręgowego i uszkodzenie naczyń krwionośnych. Późnym przejawem uszkodzenia popromiennego jest pojawienie się kolejnych zmian nowotworowych (rakotwórcza radiacja). Skala czasowa obserwowalnych efektów promieniowania jonizującego może wydłużyć się do wielu lat po ekspozycji.

1.2.2 Technologia radiochirurgii Gamma Knife®Perfexion™

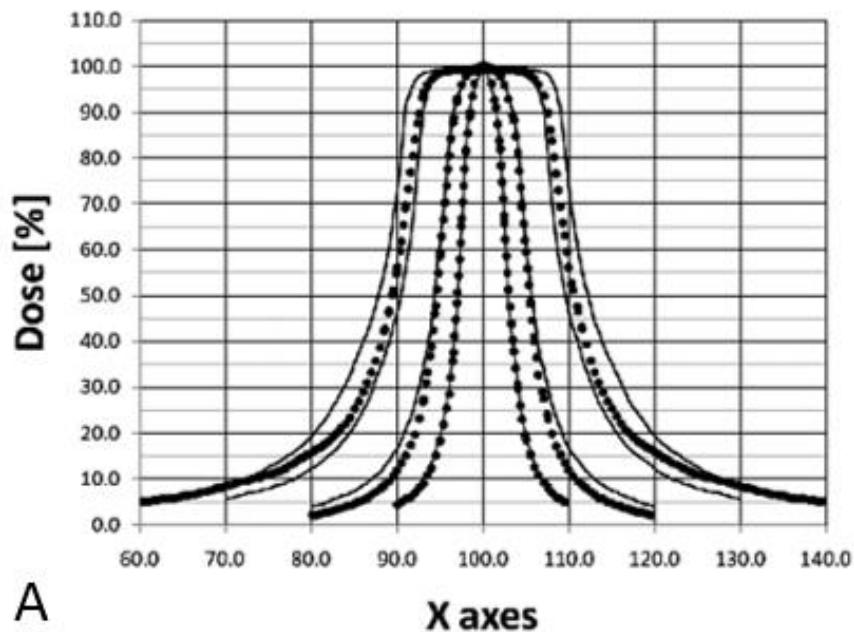
Głównym elementem w procesie leczenia stereotaktycznego przy zastosowaniu LGK jest rama stereotaktyczna Leksell (Rysunek 12 A), która jest wykonana z aluminium, dlatego bezpieczne jest jej stosowanie w badaniach RM. Rama stereotaktyczna umożliwia zdefiniowanie przestrzeni stereotaktycznej, opartej na kartezjańskim układzie współrzędnych, składającej się z trzech prostopadłych osi X, Y oraz Z. Zapewnia także stabilność, powtarzalność i wysoką precyzję podczas całego procesu leczenia. W standardowych przypadkach rama stereotaktyczna jest przymocowana za pomocą czterech ostro zakończonych śrub mocujących do podstawy czaszki. Dzięki sztywnemu zamocowaniu ramy stereotaktycznej do czaszki pacjenta można użyć kartezjańskiego układu współrzędnych do opisanie dokładnej lokalizacji poszczególnych struktur anatomicznych, np. narządów krytycznych czy obszaru napromieniania, co zapewnia dokładne podawanie dawki podczas napromieniania pacjenta. Śruby mocujące są wykonane z tytanu lub aluminium z tytanowymi końcówkami. Zamocowanie ram stereotaktycznych u dorosłych pacjentów odbywa się zazwyczaj ze znieczuleniem miejscowym (w miejscu mocowania śrub na głowie). Rama stereotaktyczna jest zakładana przez neurochirurga w obecności pielęgniarki oraz anestezjologa. W razie potrzeb technicznych, również fizyka medycznego. Rysunek 12 A, B, C, D przedstawia zasady mocowania ramy stereotaktycznej oraz obrazowania.

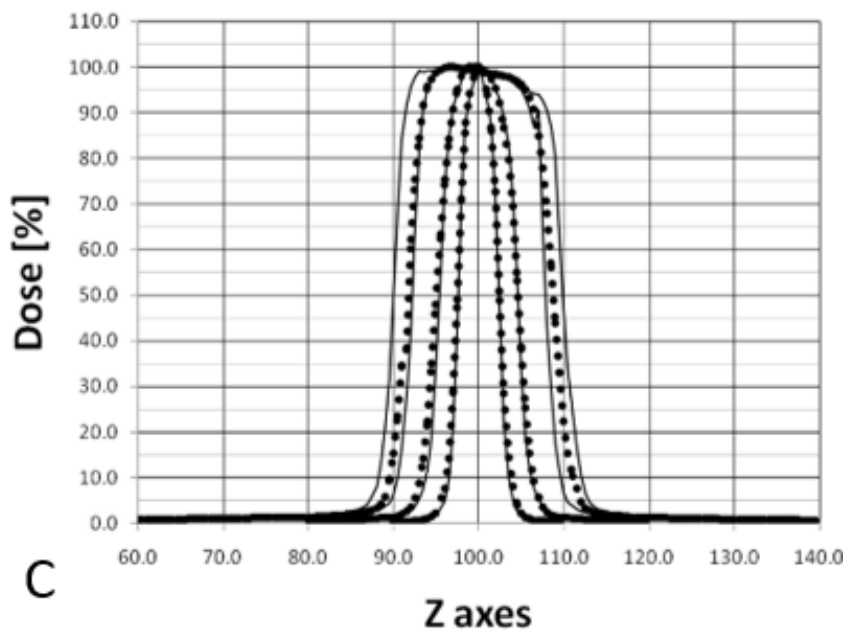
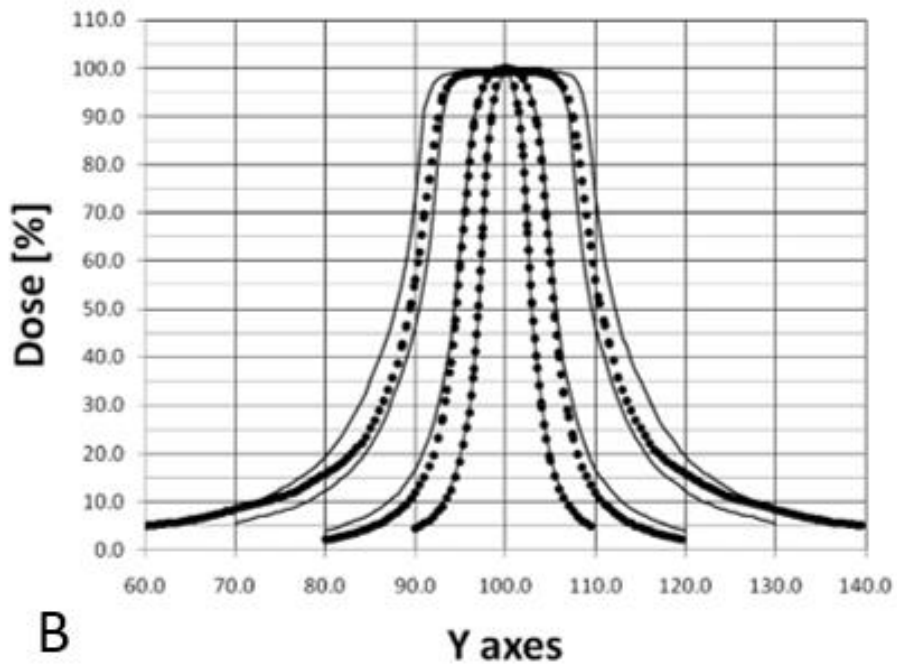


Rysunek 12. Podstawowe narzędzia i mocowanie ramy stereotaktycznej oraz obrazowanie. A) Pozycjonowanie ramy stereotaktycznej na głowie fantomu. B) Nakładki z odpowiednimi znacznikami dla RM oraz TK z wstawkami w kształcie litery Z wypełnione markerem – siarczan miedzi dla RM – miedź dla TK. C) Stereotaktyczne definiowanie obrazowania RM. D) Schematyczny rysunek stereotaktycznego układu współrzędnych z zasadą definicji obrazu [(A,B) fotografia własna, (C,D) Elekta Manual, Stockholm].

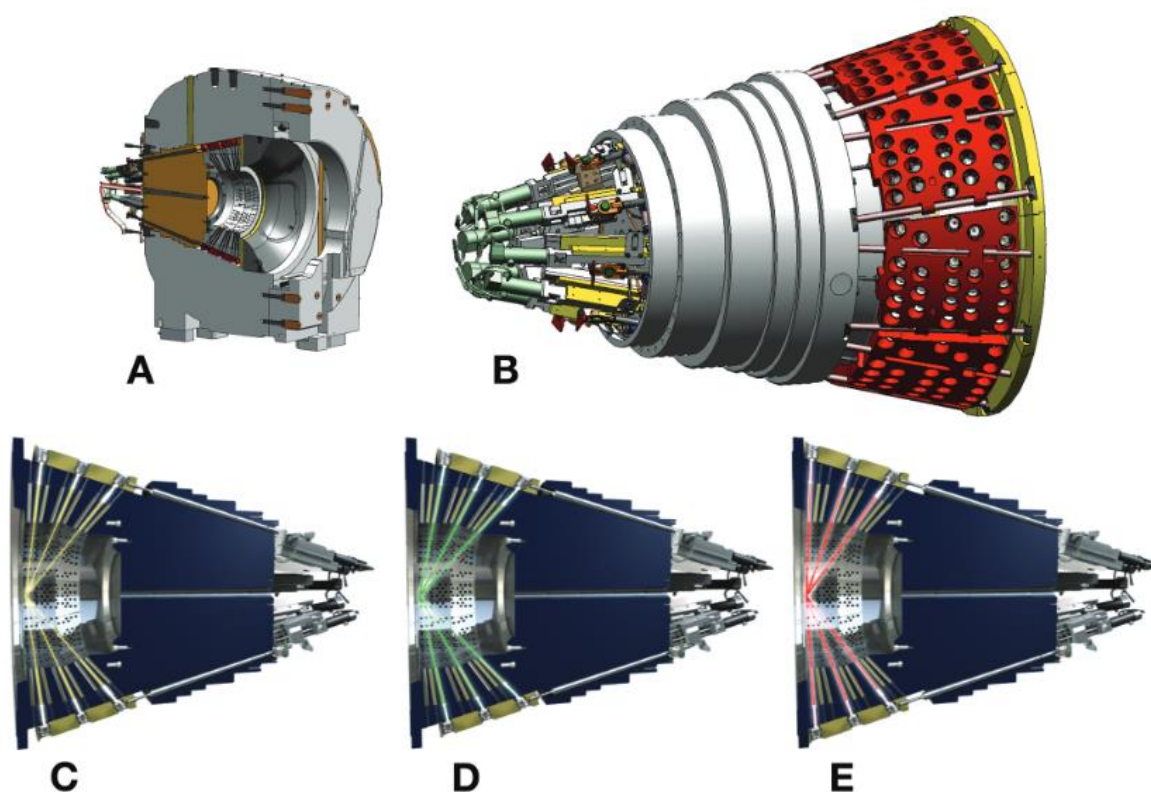
Model Leksell Gamma Knife® Perfexion™ (LGK PFX) zawiera 192 źródła ^{60}Co ułożone w cylindrycznej konfiguracji w pięciu pierścieniach. Taki układ źródeł różni się zasadniczo od poprzednich układów źródeł ^{60}Co w modelach U, B, C i 4C i skutkuje inną odległością od źródła do ogniskowania dla każdego pierścienia w zakresie od 374 mm do 433 mm. Pierwotne i wtórne kolimatory z poprzednich modeli zostały zastąpione pojedynczym dużym pierścieniem z wolframowym kolimatorem o grubości 120 mm. W przypadku systemu LGK PFX średnica kolimatorów (rozmiary wiązek) zmieniła się w porównaniu do poprzednich modeli LGK. Obecnie dostępne są trzy rozmiary kolimatora 4, 8 i 16 mm. Rozmiary kolimatora 4 i 8 mm są takie same jak w poprzednich modelach, ale rozmiary kolimatora 14 i 18 mm, w poprzednich modelach, zostały zastąpione jednym kolimatorem 16 mm. Na rysunku 13 A, B, C przedstawiono porównania profili dwóch modeli LGK PFX oraz 4C dla kolimatorów o średnicy 4, 8, 14, 16 i 18 mm dla wszystkich

trzech osi układu współrzędnych. Widać, że profile dla kolimatorów 4 mm oraz 8 mm (dla obu modeli) pokrywają się we wszystkich osiach. Można zatem stwierdzić, że profil wiązki jest nie zależy od modelu LGK. Pierścień kolimatora wolframu o grubości 120 mm jest podzielony na osiem identycznych obszarów, z których każdy zawiera 72 kolimatory (po 24 kolimatory dla 4 mm, 8 mm i 16 mm). Rozmiar wiązki dla każdego regionu jest zmieniany automatycznie poprzez przesunięcie 24 źródeł nad wybranym zestawem kolimatora. Sektor zawierający 24 źródła można przenieść do jednej z pięciu różnych pozycji: 1. sektor przeniesiony do pozycji wyjściowej, w której system znajduje się w trybie gotowości 2. sektor przeniesiony do rozmiaru kolimatora 8 mm, 3. sektor przeniesiony do rozmiaru kolimatora 4 mm, 4. sektor przeniesiony do rozmiaru kolimatora 16 mm i 5. sektor przeniesiony do pozycji wyłączonej, która jest pozycją między kolimatorami 4 mm i 8 mm, zapewniając blokowanie wszystkich 24 źródeł. Ruch sektorowy jest wykonywany przez silniki sterowane serwomotorem z podziałką liniową umieszczoną z tyłu jednostki radiacyjnej. Rysunek 14 A, B, C, D, E przedstawia szczegółową budowę systemu kolimatora LGK PFX.





Rysunek 13. Porównanie profili LGK PFX i 4C obliczonych dla kolimatorów 4, 8, 14, 16 i 18 mm dla wszystkich 3 osi stereotaktycznych. Profile dla LGK 4C są oznaczone jako linie ciągłe, a profile dla LGK PFX jako linie kropkowane. A) Profile wzdłuż osi X. B) Profile dla osi Y. C) Profile dla osi Z (Novotny, 2008).



Rysunek 14. Jednostka radiacyjna oraz system kolimacyjny LGK PFX. A) Przekrój jednostki radiacyjnej LGK PFX. B) Szczegółowy widok sektorów. Każdy sektor zawiera 24 źródła ^{60}Co i może być przesuwany niezależnie od innych sektorów do żądanej pozycji, aby wybrać zadany rozmiar kolimatora lub zablokować wiązkę. C) Pozycja sektora dla kolimatora 4 mm. D) Pozycja sektora dla kolimatora 8 mm. E) Pozycja sektora dla kolimatora 16 mm (Novotny, 2008).

W systemie LGK PFX zakres ruchów stołu wokół izocentrum wiązek promieniowania wzdłuż osi X, Y i Z został znacznie zwiększony w porównaniu z wcześniejszymi modelami LGK. Ze tego względu, leczenie wielu guzów mózgu, takich jak przerzuty do mózgu, nie stwarza żadnych trudności pod względem kolizji z systemem kolimatora.

W starszych modelach LGK tj. LGK C i 4C współrzędne każdej ekspozycji promieniowania są ustawiane za pomocą automatycznego systemu pozycjonowania (ang. Automatic Positioning System, APS) co w systemie LGK PFX zostało zastąpione przez system pozycjonowania pacjenta (ang. Patient Positioning System, PPS). W takim rozwiązaniu zamiast poruszać tylko głowę pacjenta, całe ciało pacjenta zostaje przesunięte do wcześniej wybranych współrzędnych stereotaktycznych. Większość zabiegów za pomocą LGK PFX można ukończyć w jednym cyklu z ułożeniem ramy stereotaktycznej względem łóżka terapeutycznego pod kątem 90° . Czasem w celu uniknięcia kolizji pacjenta z jednostką radiacyjną konieczne jest zastosowanie innego kąta tj. 100° lub 70° . Mocowanie ramy stereotaktycznej Leksell G do łóżka terapeutycznego LGK PFX odbywa się za pomocą

adaptera ramy, który przymocowuje się za pomocą trzech klipsów. Odtwarzalność współrzędnych stereotaktycznych ustawionych w systemie LGK PFX wynosi 0,05 mm.

System LGK PFX zapewnia również lepszą ochronę pacjenta i personelu. Źródła promieniotwórcze są zawsze w pozycji zablokowanej, gdy pacjent jest mocowany do łóżka terapeutycznego, podczas przejścia do nowych współrzędnych stereotaktycznych oraz podczas pauzy lub nagłej przerwy. Zapewnia to znacznie niższą dodatkową dawkę promieniowania dla pacjenta w porównaniu do wcześniejszych modeli U, B, C i 4C.

1.2.3 Proces planowania leczenia

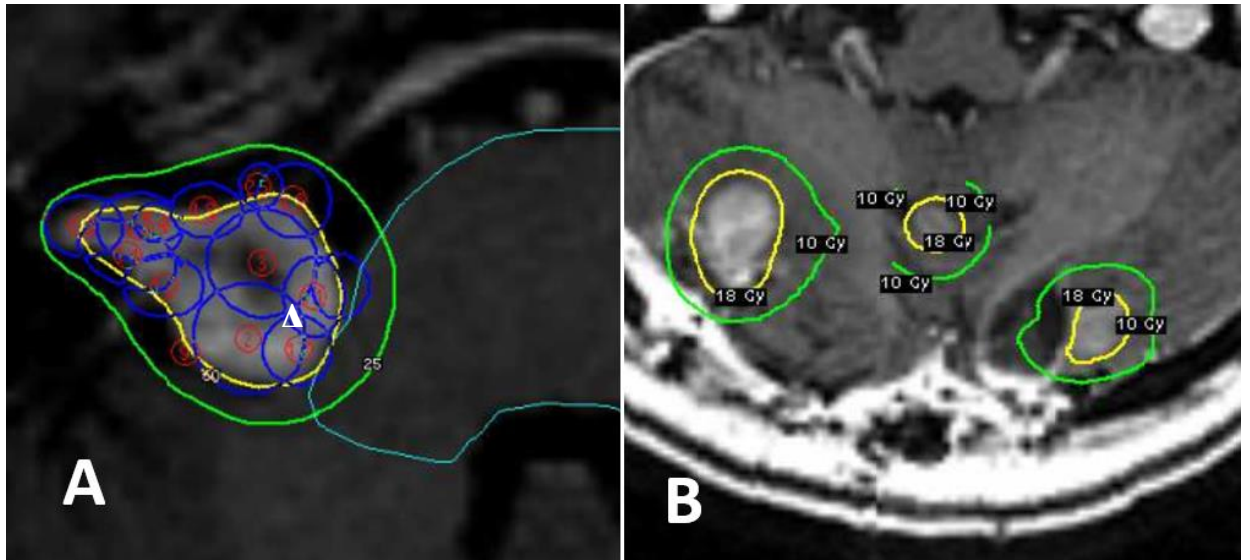
Aby obliczyć rozkład dawki, stosuje się oprogramowanie Leksell Gamma Plan (LGP) (ELEKTA INSTRUMENT AB, Stockholm). W niniejszej pracy użyto wersji 10.1.1. Oprogramowanie umożliwia pobieranie danych obrazu, zdefiniowanie geometrii czaszki indywidualnie dla każdego pacjenta. Po prawidłowej konfiguracji, oprogramowanie do planowania leczenia ma wszystkie niezbędne dane dozymetryczne, w tym dane wyjściowe LGK, względne współczynniki wyjściowe i profile dawki w celu obliczenia rozkładu dawki oraz czasu leczenia dla każdego indywidualnego planu leczenia pacjenta.

Podczas korzystania z LGK PFX można zastosować trzy różne podejścia w planowaniu leczenia. Pierwsze z nich to użycie jednej lub wielu ekspozycji składających się z tylko jednego rozmiaru kolimatora we wszystkich ośmiu sektorach, co odpowiada klasycznemu podejściu stosowanemu we wcześniejszych modelach LGK. Drugim podejściem jest zastosowanie ekspozycji z użyciem dowolnych kolimatorów w każdym sektorze danej ekspozycji, w których każdy z ośmiu sektorów może mieć kolimatory 4, 8 lub 16 mm, a nawet być całkowicie zablokowany. Jest to bardzo pomocne przy kształtowaniu rozkładu dawki, szczególnie w przypadku nieregularnych objętości. Trzecim podejściem jest wykorzystanie kształtowania dynamicznego (ang. dynamic shapping), w którym automatyczna procedura w systemie planowania jest stosowana do blokowania niektórych sektorów w celu ochrony narządów krytycznych. System planowania leczenia automatycznie oblicza, które sektory powinny zostać zablokowane dla każdej pojedynczej ekspozycji. Należy pamiętać, że każdy zablokowany sektor znacznie wydłuża całkowity czas ekspozycji.

Liczba zastosowanych ekspozycji oznacza liczbę izocentrów w danym planie leczenia. Izocentrum można sobie bardzo prosto wyobrazić, jako prawie kulistą, eliptyczną objętość o średnicy określonej przez rozmiar wybranego kolimatora. Początkujący mogą również użyć algorytmu odwrotnego planowania dawki, aby utworzyć plan, a następnie

ręcznie go zoptymalizować. Zastosowanie wielu małych kolimatorów usprawnia planowanie zgodne z dawką. Stosowana kolimacja ekspozycji zależy od kształtu, wielkości objętości docelowej oraz jej lokalizacji i odległości od narządów krytycznych.

Rysunek 15 przedstawia przykład planu leczenia pacjenta z nerwiakiem akustycznym (A) i mnogimi przekształczeniami (B).



Rysunek 15. Przykłady planów leczenia pacjenta: A) z nerwiakiem akustycznym gdzie linia żółta oznacza izodozę 50%, a zielona 25% oraz B) z mnogimi przekształczeniami gdzie linia żółta oznacza izodozę 18 Gy, a zielona to 10 Gy (plany leczenia wykonane przez autorkę w systemie planowania leczenia).

W celu oceny, jakości planu leczenia można zastosować kilka różnych metod. Najprostszym jest określenie konformalności planu leczenia, czyli sprawdzenie dopasowania między izodozą przypisaną a objętością docelową. Aby ustalić pokrycie docelowej objętości i dawki do określonej objętości struktur krytycznych, można użyć histogramów objętości dawki (ang. Dose Volume Histogram, DVH). Dodatkowo, z każdego pełnego wygenerowanego planu leczenia można odczytać dawki maksymalne, minimalne i średnie dla każdej określonej objętości. Pomiar punktowy można również wykonać w celu ustalenia dawki do określonego punktu, np. nerwu wzrokowego. Do oceny ilościowej zaproponowano kilka różnych wskaźników zgodności.

Koncepcja podania zalecanej dawki do docelowej objętości (ang. Target Volume, TV) przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki otrzymanej przez otaczającą, zdrową tkankę może być wyrażona, jako obiektywna miara, a różne równania dla tej miary zapewniają: indeks zgodności (ang. Conformity Index, CI), indeks zgodności Paddick'a (ang. Paddick's Conformity Index, PCI) oraz indeks gradientu (ang. Gradient Index, GI). CI został

zaproponowany przez Shaw'a zgodnie z wytycznymi Grupy Radioterapii Onkologicznej radiochirurgii (Shaw, 1993). CI jest wyrażony, jako:

$$CI = \frac{PIV}{TV}, \quad (3)$$

gdzie PIV (ang. Prescription Isodose Volume) to objętość wyznaczona przez przypisaną izodozę.

Paddick zasugerował, że definicja CI, podana w równaniu powyżej zakłada, że zarówno PIV, jak i TV mają te same izocentra i że oba mają ten sam kształt. W pewnych okolicznościach, może się zdarzyć, że, izocentrum PIV i TV są różne, a więc także kształty są różne natomiast wartość współczynnika CI przyjmuje doskonały wynik równy 1, przy czym to nieprawda. Aby usunąć tę wadę, Paddick zaproponował alternatywny współczynnik, zwany PCI (Paddick, 2000) z następującym wyrażeniem:

$$PCI = \frac{TV_{PIV}^2}{(TV \times PIV)}, \quad (4)$$

gdzie TV_{PIV} oznacza objętość docelową, która zawiera się w PIV. Przy tej definicji wyeliminowano fałszywie perfekcyjną ocenę CI.

Wskaźnik GI zasugerowali Paddick i Lippitz (2006). Zapewnia on pomiar rozprzestrzeniania się promieniowania o niskiej dawce poza obszar TV do otaczającej zdrowej tkanki. GI jest definiowany jako:

$$GI = \frac{(PIV_{50\%})}{(PIV)}, \quad (5)$$

gdzie $PIV_{50\%}$ to objętość połowy przypisanej izodozy.

Utrzymanie wysokiego wskaźnika PCI wskazuje na dobrą zgodność planu leczenia, a utrzymanie niskiej wartości GI oznacza niską dawkę dla otaczającej tkanki.

Analizę powyższych wskaźników w przypadku leczenia oponiaków mózgu można znaleźć w (Antończyk-Szewczyk i Kozłowska, 2021) oraz (Antończyk-Szewczyk i in, 2017).

1.2.4 Proces leczenia

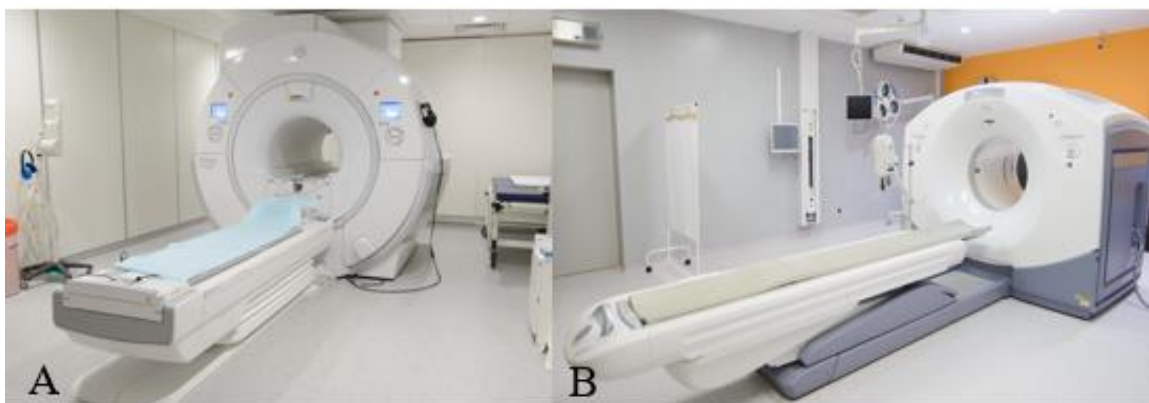
Typowa radiochirurgia za pomocą LGK PFX odbywa się w jednej frakcji. Cała procedura leczenia, która trwa od dwóch do kilku godzin, obejmuje kilka etapów: 1. dopasowanie ramy stereotaktycznej, 2. obrazowanie stereotaktyczne, 3. określenie objętości docelowych, 4. planowanie rozkładu dawki, 5. napromienianie.

1. Założenie ramy stereotaktycznej

Dokładne umieszczenie ramy stereotaktycznej jest początkowym, znaczącym etapem procedury. Przed umieszczeniem ramy zespół radiochirurgiczny powinien przejrzeć zdjęcia przedoperacyjne i omówić optymalne ustawienie ramy. Należy dołożyć wszelkich starań, aby leczona zmiana chorobowa była jak najbliżej środka ramy. Należy również wziąć pod uwagę możliwość kolizji ramy, zespołu słupków oraz śrub lub głowy pacjenta z jednostką radiacyjną LGK.

2. Technika obrazowania stereotaktycznego

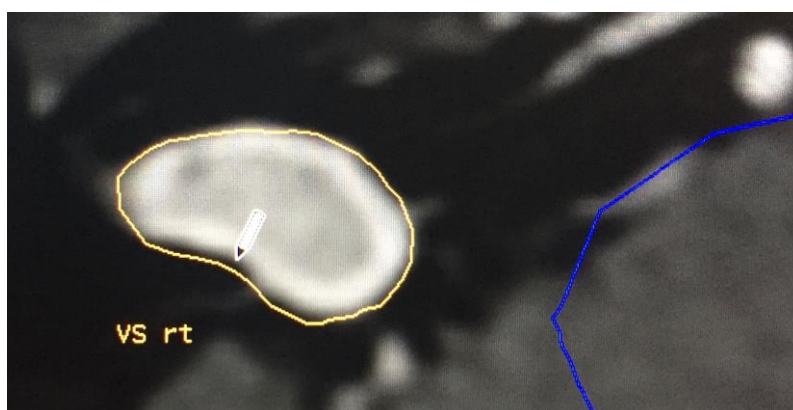
Obrazowanie ma kluczowe znaczenie w radiochirurgii. RM jest preferowaną metodą obrazowania dla wszystkich pacjentów radiochirurgii z użyciem LGK. TK jest stosowana, gdy obrazowanie RM jest przeciwwskazane lub w szczególnych sytuacjach (np. podczas korzystania z systemu Extend do leczenia frakcyjnego). Angiografia jest stosowana w połączeniu z RM i TK do radiochirurgii wad tętniczo-żylnych. Preferowane są obrazy ortogonalne (zamiast skośnych lub obróconych), ale nie są konieczne. Obrazowanie stereotaktyczne należy wykonać po założeniu na ramę stereotaktyczną odpowiednich dodatkowych elementów w RM i TK wraz ze znacznikami odniesienia, które są różne w zależności od metody obrazowania. Po zakończeniu obrazowania stereotaktycznego informacje anatomiczne są łączone ze znacznikami odniesienia, które są używane do precyzyjnej przestrzennej definicji obrazów (Rysunek 12 C, D). Na Rysunku 16 przedstawiono urządzenia służące do diagnostyki zmian leczonych w LGK.



Rysunek 16. Urządzenie do diagnostyki zmian leczonych w LGK. A) RM oraz B) TK (źródło własne).

3. *Określenie docelowych objętości*

Określenie celu leczenia jest ważnym krokiem w tworzeniu planu leczenia. Zostaje przygotowany przez neurochirurga i radiologów. Objętość guza, czyli tzw. target można narysować w zarysie za pomocą oprogramowania LGP co pozwala na ilościową ocenę planu. Szczególnej precyzji i doświadczenia neurochirurga oraz radiologia jest zdefiniowanie celów radiochirurgicznych u pacjentów z malformacją tętniczo-żylną, neuralgią i funkcjonalną neurochirurgią stosowaną w niektórych ośrodkach. Analizy parametrów planu leczenia można przeprowadzić, gdy zdefiniowana zostanie napromieniana, docelowa objętość i objętości struktur krytycznych. Do analizy planu leczenia służą głównie wskaźniki zgodności dostępne automatycznie w czasie tworzenia planu leczenia. Ponadto, parametry do oceny planu leczenia można uzyskać po wygenerowaniu histogramu objętości docelowej i struktur krytycznych. Na Rysunku 17 przedstawiono graficznie proces konturowania guza przed przystąpieniem do tworzenia planu leczenia.

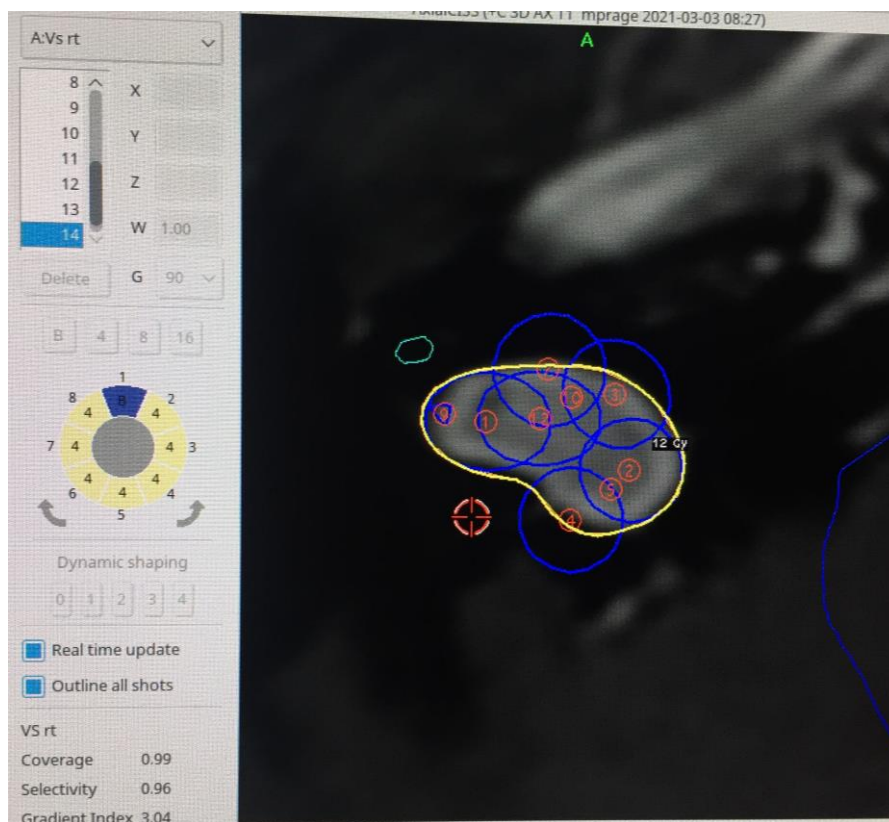


Rysunek 17. Proces konturowania guza w GammaPlan czli SPL. Konturem pomarańczowym oznaczono obrys guza natomiast konturem niebieskim pień mózgu (źródło własne).

4. *Planowanie leczenia*

Techniki planowania leczenia zostały szczegółowo opisane wcześniej. Zasadniczo cel jest zawsze taki sam, tzn. dążenie do całkowitego pokrycia guza przy jednoczesnym zminimalizowaniu dawki otrzymanej przez otaczającą zdrową tkankę, szczególnie struktury krytyczne, takie jak: nerw wzrokowy, ślimak, pień mózgu. Każdy plan leczenia powinien zapewniać równomierny rozkład izodoz dopasowany do targetu. Dawka jest przypisywana w zależności od histologii, docelowej objętości i lokalizacji targetu, dawki dla struktur krytycznych i wcześniejszej historii pacjenta, zwłaszcza wcześniejszego napromieniowania. Istotnym krokiem jest określenie rozmiaru siatki obliczeniowej, której największy wymiar

wynosi 2.5 cm x 2.5 cm. Im większy rozmiar siatki kalkulacyjnej tym mniejsza dokładność obliczanego rozkładu dawki. Środek siatki kalkulacyjnej umieszcza się tak by obejmowała objętość izodozy 25 % dawki, w celu umożliwienia obliczenia parametrów planu leczenia przez SPL. Optymalny plan leczenia powinien zostać zweryfikowany i zatwierdzony przez wszystkich trzech specjalistów: neurochirurga, radioterapeutę i fizyka medycznego. Testy urządzenia LGK przedstawiono w pracy Kozłowska i in. (2018). Na Rysunku 18 przedstawiono przykładowy proces planowania leczenia osłoniaka mózgu wraz z układem zastosowanych ekspozycji, oznaczonych narządów krytycznych oraz panel do planowania leczenia w LGK.



Rysunek 18. Przykład planowania leczenia w LGK osłoniaka w SPL z widocznymi zastosowanymi ekspozycjami (kolor niebieski) w obszarze leczonego guza wraz z okonturowanymi narządami krytycznymi: ślimak słuchowy (kolor błękitny) oraz pień mózgu (kolor granatowy). W lewej części panel z narzędziami do planowania (źródło własne).

5. Napromienianie

Radiochirurgia za pomocą LGK PFX jest w pełni zautomatyzowanym procesem dla wszystkich aspektów procedury, w tym ustawiania współrzędnych stereotaktycznych, ustawiania różnych pozycji sektora, określania wielkości kolimatora lub blokowanych wiązek oraz ustawiania czasów ekspozycji. Wszystkie dane dotyczące leczenia są eksportowane do konsoli operacyjnej. Jedyną ręczną częścią procedury jest ułożenie głowy pacjenta w urządzeniu dokującym i regulacja wysokości łóżka dla maksymalnego komfortu.

Po potwierdzeniu tożsamości pacjenta większość zabiegów LGK PFX podaje się w jednym cyklu. Kontrola kolizji pacjenta z jednostką radiacyjną jest potrzebna tylko w szczególnych przypadkach. W tym celu specjalne narzędzie testowe montuje się przy otworze włazu LGK, które po wykonaniu obrotu wokół głowy pacjenta symuluje kształt i wymiar wewnętrznej jednostki radiacyjnej. Po rozpoczęciu radiochirurgii zespół monitoruje pacjenta oraz ustawienia współrzędnych, czasy ekspozycji na komputerze sterującym konsoli operacyjnej. System umożliwia komunikację audiowizualną z pacjentem podczas terapii, a proces ten można w dowolnym momencie w razie potrzeby przerwać.

Po zakończeniu terapii rama stereotaktyczna zostaje ściągnięta z głowy pacjenta przez neurochirurga.

1.2.5 Dozymetria małych pól w radioterapii stereotaktycznej

Konwencjonalnie, dozymetrię referencyjną dla małych pól w SRS przy użyciu akceleratora liniowego wykonuje się poprzez pomiar dawki pochłoniętej w wodzie z zastosowaniem dużego referencyjnego pola promieniowania (10 cm x 10 cm) oraz z użyciem współczynnika wyjściowego, który uwzględnia różnicę między konwencjonalnym polem odniesienia a małym polem zainteresowania (rzędu kilku mm²).

Istniejące opublikowane protokoły, takie jak IAEA-TRS-398 i AAPM-TG-51 (IAEA, 2005; Almond i in., 1999) dostarczają metod i parametrów radiologicznych potrzebnych do pomiaru mocy dawki pochłoniętej w wodzie dla referencyjnego pola 10 cm x 10 cm przy użyciu komór jonizacyjnych, gdzie współczynniki wyjściowe są mierzone i/lub obliczane przez użytkowników (Heydarian i in., 1995; Sanchez-Doblado i in., 2007; Sauer i in., 2007; Das i in., 2008; Fan i in., 2009). W przeciwieństwie do standardowego akceleratora liniowego, dla niestandardowych, specyficznych urządzeń, takich jak LGK nie istnieje duży referencyjny rozmiar pola 10 cm x 10 cm wymagany przez istniejące protokoły. Dla pól konwencjonalnych często określa się dawkę pochłoniętą w wodzie w stosunku do różnych nominalnych pól promieniowania poprzez obliczenie iloczynu mocy dawki pochłoniętej w wodzie mierzonej w największym dostępnym polu promieniowania (dla LGK PFX ekspozycja z kolimatorami o średnicy 16 mm). Pomiar odbywa się przy użyciu komory jonizacyjnej o małej objętości czynnej, zgodnie z konwencjonalnymi protokołami oraz współczynnika wyjściowego podanego przez sprzedawcę (lub zmierzonego przez użytkownika) dla każdego pola nominalnego.

Po wielu latach badań nadal istnieją poważne obawy dotyczące dozymetrii referencyjnej w małych polach promieniowania wykorzystywanych w radiochirurgii

stereotaktycznej. Wynika to z trudności w wykonywaniu dokładnych pomiarów dawek spowodowanych różnymi aspektami, takimi jak: częściowe zasłonięcie pola widzenia bezpośredniego źródła fotonu względem punktu pomiarowego (Das i in., 2008), brak bocznej równowagi elektronowej, stromy gradient dawki, uśrednianie objętościowe odpowiedzi detektora oraz zmienność strumienia energii w kierunku bocznym wiązki (Das i in., 2008; Massillon-JL, 2010; Alfonso i in., 2008). Ze względu na te trudności, idealne dozymetry do stosowania w tych polach promieniowania muszą być nie tylko wodoszczelne, ale także mieć niewielkie rozmiary i możliwość uzyskania rozdzielczości submilimetrowej (Massillon-JL, 2010). Ponadto, w ostatnich badaniach stwierdzono, że nawet komory jonizacyjne o objętości czynnej $0,016 \text{ cm}^3$ nie nadają się do stosowania w polu $0,8 \times 0,8 \text{ cm}^2$ (Crop i in., 2009). Kolejną wadą małych komór jonizacyjnych jest mała ilość ładunku zbieranego w polu promieniowania, który może stać się porównywalny do prądu upływu układu dozymetrycznego. W przypadku współczynników wyjściowych odnotowano, że dla bardzo małych pól promieniowania (o średnicy $<20 \text{ mm}$) i w podobnych warunkach, współczynniki wyjściowe mogą się wahać od 12 % do 14 % (Das i in., 2008, 2000). Taka różnica może być związana z efektem uśredniania objętości (Alfonso i in., 2008) i/lub brakiem równoważności w stosunku do wody stosowanych detektorów (Massillon-JL, 2010).

W odpowiedzi na ten problem Alfonso i in. (2008) zaproponowali wykorzystanie pośredniego pola referencyjnego, f_{msr} , oznaczającego specyficzne dla danego urządzenia pole referencyjne, dla warunków statycznych lub urządzeń tj. LGK i kolimatorów, które nie mogą utworzyć konwencjonalnego pola referencyjnego. Moc dawki pochłoniętej w wodzie $D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ na głębokości referencyjnej dla jakości wiązki Q_{msr} w polu referencyjnym f_{msr} wynosi:

$$D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}}, \quad (6)$$

gdzie:

$M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}$ to skorygowany odczyt dozymetru w polu f_{msr} ,

N_{D,w,Q_0} jest współczynnikiem kalibracji w odniesieniu do dawki pochłoniętej w wodzie dla komory jonizacyjnej w referencyjnej jakości wiązki Q_0 ,

k_Q, Q_0 są współczynnikami korekcyjnymi jakości wiązki, który koryguje różnice między jakością wiązki referencyjnej Q_0 w laboratorium normalizacyjnym a jakością wiązki Q w konwencjonalnym polu referencyjnym f_{ref} ,

$k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}}$ jest współczynnikiem korekcyjnym, który uwzględnia różnice między odpowiedzią komory jonizacyjnej w polu f_{ref} i f_{msr} zdefiniowanym następującym równaniem (Alfonso i in., 2008):

$$k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}} = \frac{D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}/M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}}{D_{w,Q}^{f_{ref}}/M_Q^{f_{ref}}}. \quad (7)$$

Ze statystycznego punktu widzenia, rozszerzenie ustalonego kodeksu postępowania poprzez zastosowanie dodatkowego współczynnika korygującego $k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}}$ dla określenia dawki pochłoniętej w polu referencyjnym charakterystycznym dla danego urządzenia spowodowałoby mniej dokładny pomiar dawki pochłoniętej.

Dotychczas, większość danych dotyczących dozymetrii małych pól w stereotaktycznej radiochirurgii jest związana z dozymetrią względną, m. in. z pomiarami czynników wyjściowych i maksymalnych stosunków tkankowych (Das i in., 2000; Novotny i in., 2009a; Mack i in., 2002). Niewiele uwagi poświęcono jednak dozymetrii referencyjnej w urządzeniu LGK, gdzie dozymetr używany do kalibracji pola referencyjnego mógłby dostarczyć ważne informacje.

Badania doniosły, że przy zastosowaniu ścisłej i ostrożnej procedury eksperymentalnej, do bezpośredniej kalibracji małych pól radiacyjnych można stosować folie gafchromowe i dozymetry termoluminescencyjne (TLD), przy względnej standardowej niepewności wynoszącej od 3 do 4% (Massilon-JL i in., 2008, 2010). Novotny i współpracownicy (2009 b) zbadali dokładność alaniny, która ma być stosowana jako referencyjny detektor w małych polach LGK, porównując zaabsorbowaną dawkę mierzoną w komorze jonizacyjnej Exradin A16 (0,007 cm³ objętości czynnej) z dawką od alaniny (średnica 4,8 mm, wysokość 2,0 mm) napromieniowanej w środku kulistego fantomu wykonanego z polistyrenu, ekspozycją otwartą z kolimatorem 16 mm i 18 mm, odpowiednio, w LGK PFX i 4C. W zależności od wartości zaabsorbowanej dawki, odnotowano różnice do 1,7% i 1,2% między dwoma metodami odpowiednio dla kolimatorów 16 mm i 18 mm (Novotny i in., 2009b).

1.2.6 Kontrola jakości

W przypadku stosowania technik stereotaktycznych niezwykle ważne jest zrozumienie znaczenia kontroli jakości na każdym etapie leczenia SRS oraz SRT. Z tego względu konieczne jest opracowanie dokładnego i metodycznego programu zapewnienia jakości w każdej instytucji.

Zapewnienie jakości w trakcie radioterapii, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, określa wszystkie niezbędne kroki do zagwarantowania, że przypisana dawka i dawka faktycznie dostarczona do docelowej objętości są takie same, jednocześnie minimalizując dawkę otrzymaną przez zdrowe tkanki oraz zapewniając minimalne narażenie personelu operacyjnego. Odpowiednia ocena końcowego efektu leczenia jest również ważną częścią zapewniania jakości (WHO, 1997). Zagadnienie zapewnienia jakości jest dobrze znane w konwencjonalnej radioterapii (Huq i in., 2008).

Celem radiochirurgii LGK (także i radioterapii konwencjonalnej) jest dostarczenie skutecznej dawki do określonej objętości docelowej wraz z możliwie jak najmniejszą dawką dla otaczających zdrowych tkanek. Istnieje duże zapotrzebowanie na dokładność dostarczania dawki w celu uzyskania odpowiedniej kontroli jednostki chorobowej i zminimalizowania jakichkolwiek skutków ubocznych. LGK może zapewnić zadowalające wyniki tylko wtedy, gdy pacjenci są leczeni odpowiednią i powtarzalną dawką. Aby to osiągnąć, muszą zostać spełnione dwa różne, ale równie ważne wymagania:

1. Precyzyjne dostarczanie dawki można osiągnąć tylko wtedy, gdy określone techniczne parametry geometryczne i dozymetryczne wiązek terapeutycznych, mogą być dokładnie określone.
2. Ważne jest wdrożenie standardowych procedur operacyjnych, które będą konsekwentnie przestrzegane, w celu wyeliminowania błędów ludzkich, które mogą wystąpić na różnych etapach całej procedury leczenia pacjenta. Mimo, że błędy te mogą czasami wydawać się bardzo trywialne (np. błędna identyfikacja pacjenta), mogą mieć bardzo znaczące i śmiertelne dalsze konsekwencje.

SRS z wykorzystaniem LGK to proces leczenia z wykorzystaniem wielu zaawansowanych technologicznie, najnowocześniejszych technologii, w tym obrazowania diagnostycznego, systemu planowania leczenia, systemów rejestracji i weryfikacji, zrobotyzowanych systemów do pozycjonowania pacjenta, jednostki radiacyjnej z systemem kolimacyjnym, sprzętu dozymetrycznego itp. Jest to także dziedzina interdyscyplinarna, w której w proces leczenia zaangażowanych jest kilku różnych specjalistów, w tym: neurochirurgów, radioterapeutów, radiologów, fizyków medycznych, pielęgniarek, anestezjologów i inżynierów serwisowych. Całym procesem leczenia można lepiej zarządzać, gdy standardowe procedury leczenia i operacyjne, wraz ze szczegółowym programem zapewnienia jakości obejmującym wszystkie aspekty łańcucha leczenia, są przestrzegane i wdrażane w codziennej praktyce klinicznej. Zapewnienie jakości oraz ciągłą

poprawę jakości i bezpieczeństwa leczenia można również opisać jako ten sam proces, który należy zastosować w celu skutecznej poprawy oceny wymagań pacjenta w zakresie leczenia, lepszego wykorzystania zasobów i zminimalizowania ryzyka leczenia. Wszystkie etapy łańcucha leczenia należy traktować, jako potencjalne źródła błędów.

1.3 Miejsce LGK w leczeniu zmian nowotworowych i nienowotworowych.

Radiochirurgia za pomocą LGK jest przede wszystkim związana z leczeniem zmian nowotworowych o przebiegu łagodnym tj. oponiaków, nerwiaków nerwów czaszkowych (głównie nerwu przedsionkowo-ślimakowego, hamartomy, gruczolaków przysadki, czaszko gardłaki) jak i złośliwych (tj. zmian przerzutowych, glejaków I i II st.) oraz naczyniowych (tj. naczyniaki mózgu). Znajduje ona również znaczące zastosowanie w chorobach funkcjonalnych (tj. zaburzeniach ruchowych, padaczce i kilku chorobach psychicznych, neuralgia nerwów czaszkowych (nerwu trójdzielnego, nerwu językowo – gardłowego, zespół SUNCT). Leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego było jednym z pierwszych zabiegów radiochirurgicznych.

Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia przy użyciu Gamma Knife® jest średnica guza (2-3 cm) oraz lokalizacja guza (bliskość narządów krytycznych). W przypadku leczenia oponiaków oraz nerwiaków przedsionkowo-ślimakowych stosuje się dawkę 11-12 Gy w izodozie 50-55 %. W przypadku leczenia nerwiaków przedsionkowo-ślimakowych, głównymi narządami krytycznymi jest ślimak ($D_{max}=4.5$ Gy) oraz pień mózgu (D_{max} w $1\text{ mm}^3=15$ Gy, w $10\text{ mm}^3=12$ Gy). Z kolei, w przypadku leczenia przerzutów, dawka terapeutyczna zależy od ilości oraz wielkości zmian i wynosi 18-24 Gy w izodozie 50-75 % (Mitek A. i Antończyk-Szewczyk K., 2018, Antończyk-Szewczyk i in., 2018). Maksymalna, leczona jednorazowo, liczba przerzutów w technice Gamma Knife®, w większości przypadków nie przekracza 10. W przypadku chorób funkcjonalnych tj. neuralgii, przypisana dawka zależy od anatomii nerwu trójdzielnego względem pnia mózgu i oscyluje od 80 do 90 Gy w izodozie 100 % natomiast w leczeniu choroby Parkinsona stosuje się dawkę nawet 120 Gy w izodozie 100 %.

1.4 Neuralgia. Fenomen efektu Flickinger'a

Neuralgia nerwu trójdzielnego (ang. Trigeminal Neuralgia, TN) jest zdefiniowana jako jednostronna bolesna dolegliwość, która charakteryzuje się krótkotrwałym, podobnym do rażenia prądem bólem, o charakterze napadowym, ograniczonym do zakresu unerwienia jednej, lub więcej gałęzi nerwu trójdzielnego. Międzynarodowe Towarzystwo Bólów

Głowy (ang. *International Headache Society, IHS*) wyróżnia klasyczną neuralgię trójdzielną, zwykle spowodowaną przez kompresję naczynia krwionośnego na korzeń nerwu trójdzielnego w miejscu jego wejścia w obręb pnia mózgu oraz objawową (symptomatyczną) neuralgię trójdzielną spowodowaną przez uszkodzenie strukturalne, inne niż ucisk naczynia (Joffroy i in., 2001). Ogólny wskaźnik zapadalności szacuje się na około trzy do pięciu rocznie na 100 000 osób. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 67 lat. Kliniczne doświadczenie z historii TN sugeruje, że napadowy ból nasila się z czasem (Joffroy i in., 2001).

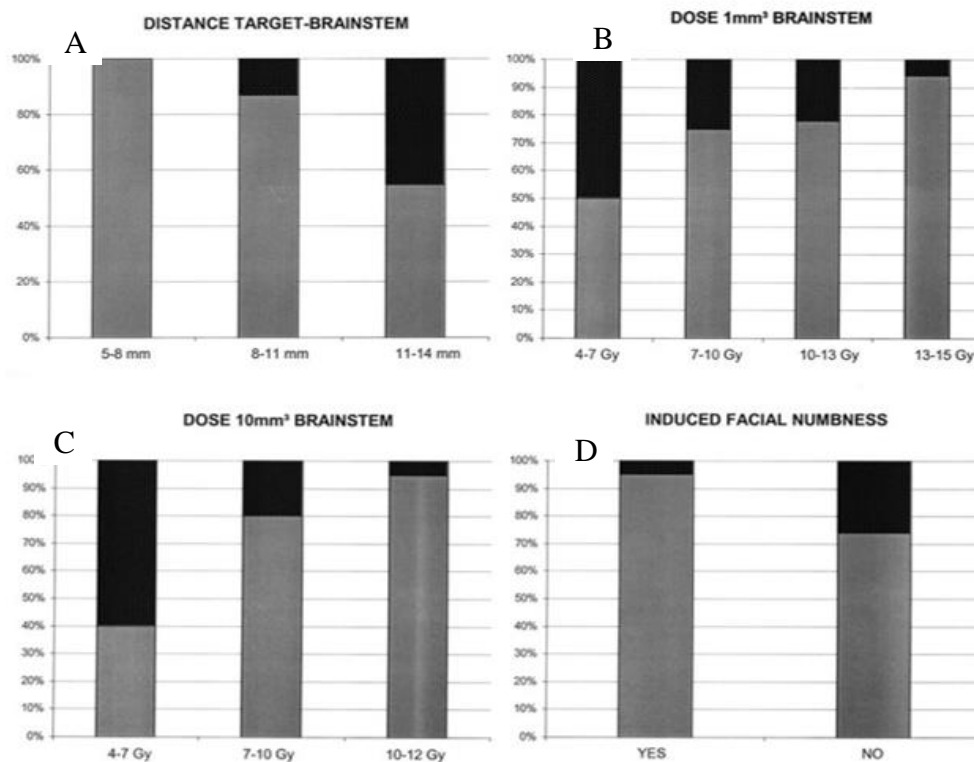
Za pierwszą linię leczenia uważa się leczenie farmakologiczne. Niestety, leczenie to początkowo zapewnia zadowalającą ulgę w bólu tylko u 25 % pacjentów. Co więcej, ulga zapewniona przez leczenie farmakologiczne zwykle maleje z czasem wraz ze wzrostem dawki leków, które są jednocześnie ograniczone ze względu na działania niepożądane (Joffroy i in., 2001; Pollock i in., 2002). Dostępne są także metody chirurgiczne w walce z trudnym bólem TN, w tym mikronaczyniowa dekompresja (procedura Jannetta), rizotomia o częstotliwości radiowej, rizotomia glicerolem, mikrokompresja balonowa oraz radiochirurgia (Joffroy i in., 2002).

Lars Leksell przeprowadził pierwsze radiochirurgiczne leczenie TN w 1950 roku (Leksell, 1971). Procedura została wykonana przy użyciu lampy rentgenowskiej umieszczonej na łuku urządzenia stereotaktycznego. Celem tej procedury było selektywne blokowanie przewodzenia bólu w zwoju trójdzielnym przy użyciu wąskiej wiązki promieniowania jonizującego, która skierowana była na poziom zwoju trójdzielnego (Gasser'a), który był zlokalizowany przy użyciu zwykłej radiografii czaszki. Doskonałe wyniki kliniczne uzyskane przez Leksell'a u pierwszych dwóch pacjentów leczonych tą metodą zachęciły innych do napromieniania zwoja trójdzielnego za pomocą LGK. Później, raport Lindquist'a i współpracowników (Lindquist i in., 1991) na temat stosowania stereotaktycznej radiochirurgii, przeprowadzonej przez Leksell'a u 46 pacjentów z TN wykazał, że około 50 % leczonych pacjentów początkowo stało się wolnych od bólu, ale u większości z nich doszło do nawrotu nerwobólu po kilku latach od leczenia radiochirurgicznego. Nieprzewidywalna i stosunkowo krótkotrwała kontrola bólu uzyskana dzięki tej metodzie zmotywowała niektóre zespoły do znalezienia kolejnego celu napromieniowania. W kolejnych latach lokalizacja napromieniowania przemieszczała się wzdłuż nerwu w pobliże pnia mózgu aż do strefy tranzykcji trójdzielnej, charakteryzującej się przejściem mielinizacji obwodowej do centralnej – REZ (ang. Obersteiner-Redlich zone,

root entry zone) (Kondziołka i in., 1996). Zmiana ta wynikała z nowych perspektyw etiologii i patogenezы neuralgii nerwu trójdzielnego oraz doświadczeń z operacji neurochirurgicznych, w szczególności dekompresji mikronaczyniowej (MVD), w których ulgę w bólu osiąga się poprzez zmianę położenia naczyń w kontakcie z nerwem trójdzielnym w REZ (Moller, 1991). Początkowe wyniki osiągnięte przy użyciu tego celu opisano na początku lat dziewięćdziesiątych. Następnie, przeprowadzono wielośrodkowe badanie w celu oceny klinicznego wyniku leczenia TN z zastosowaniem LGK (Kondziołka i in., 1996, 1998). Uzyskane wyniki leczenia potwierdziły wysoką skuteczność leczenia bóli neuralgicznych przy użyciu LGK.

Terapia LGK trudnej do leczenia neuralgii, wykonywana przy użyciu celu oddalonego od zwoju Gasser'a do pnia mózgu i wysokiej dawki promieniowania, zapewnia wysoką ulgę w bólu i niskie ryzyko powikłań. Wyniki leczenia TN są statystycznie powiązane z trzema parametrami: odległością między celem a pniem mózgu, dawką promieniowania otrzymaną przez pień mózgu i pojawieniem się lub nie, łagodnego drętwienia twarzy po leczeniu. Jednak na podstawie badań w różnych ośrodkach (Brisman i in., 2000; Goss i in., 2003; Joffroy i in., 2001; Kondziołka i in., 1996, 1997, 1998; Lindquist i in., 1991; Matsuda i in., 2002; Nicol i in., 2000; Pollock i in., 2001, 2002; Régis, 2002; Régis i in., 1995, 1999, 2001) napromienienie centralnej części piątego korzenia nerwu czaszkowego dawką 80-90 Gy w odległości od 5 do 8 mm od pnia mózgu, by dawka w 1 mm³ pnia mózgu wynosiła od 13 do 15 Gy a w 10 mm³ pnia mózgu od 10 do 12 Gy (Nicolasmassager i in., 2004).

Celem napromieniania nie jest zniszczenie tkanki nerwowej czy martwica popromienna. W odniesieniu do podrażnienia nerwobólowego nie jest to pożądane a to z kolei mogłoby prowadzić do dalszego pogorszenia się stanu przez rozwój bólu odnerwienia i przejście do stanu zwanego "anesthesia dolorosa". Na rysunku 19 przedstawiono wykresy słupkowe przedstawiające szybkość kontroli bólu dla różnych odległości między celem napromienianym w nerwie a pniem mózgu A), dla różnych dawek promieniowania otrzymanych przez B) 1 mm³ i C) 10 mm³ objętości pnia mózgu i dla pacjentów z drętwieniem twarzy lub D) bez niego. Ciemniejsze części słupków reprezentują niezadowolający procent leczonej grupy pacjentów, u których oczekiwano redukcji bólu po terapii (uczciwa i słaba kontrola bólu), a jaśniejsze części reprezentują zadowolającą grupę pacjentów, u których odnotowano znaczącą redukcję bólu (doskonała i dobra kontrola bólu).



Rysunek 19. Wykresy słupkowe szybkości kontroli bólu dla A) różnych odległości między celem napromieniania a pniem mózgu, dla różnych dawek promieniowania otrzymanych przez B) 1 mm³ i C) 10 mm³ objętości pnia mózgu i dla pacjentów D) z drętwieniem twarzy lub bez niego (Nicolas i in., 2004).

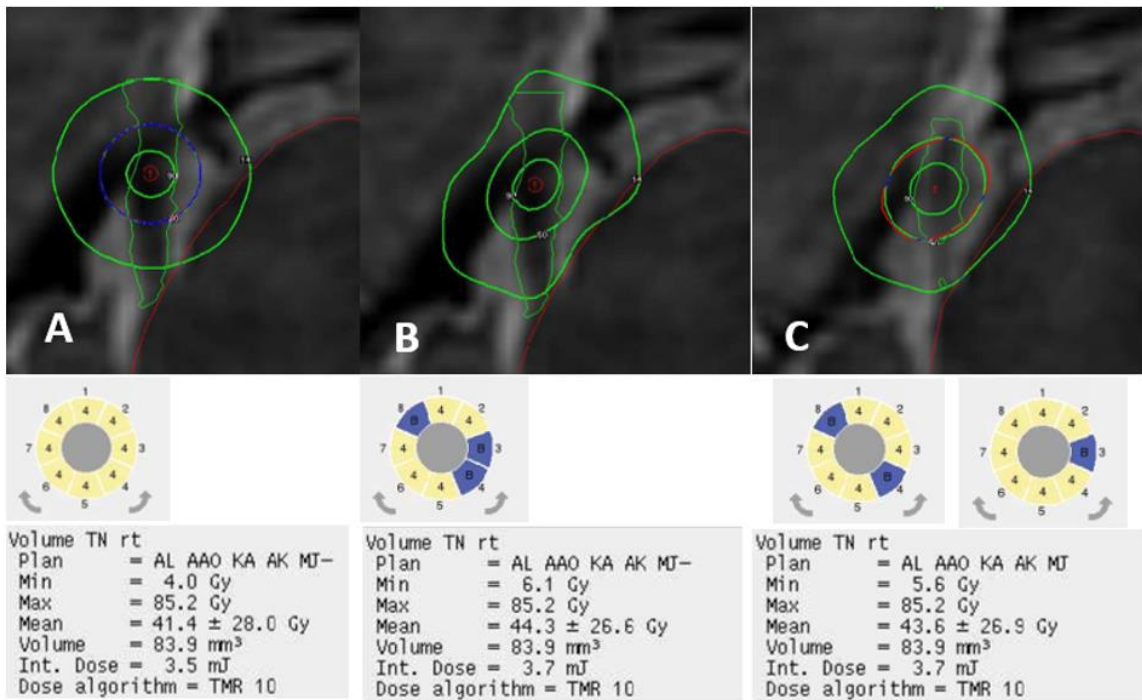
W roku 1990 Flickinger i współpracownicy przeprowadzili badania nad zblokowanymi ekspozycjami stosowanymi w LGK (Model 4C). W badaniach tych przedstawiono selektywne zblokowanie wiązki, które mogą być wykorzystane do modyfikacji kształtu rozkładu dawki w elipsoidalne kształty i zorientowane w różnych kierunkach, aby lepiej dopasować je do kształtu objętości docelowej. Rozkłady dawek dla różnych wzorców blokowania obliczono przy użyciu specjalnie opracowanego komputerowego oprogramowania do planowania leczenia 3D. Przewidywane komputerowo zmiany w rozkładzie dawki z różnymi wzorcami blokowania zweryfikowano za pomocą densytometrii filmowej. W tych badaniach potwierdzono zgodność otrzymanego rozkładu dawki z zastosowaniem filmu oraz stosowanego oprogramowania do planowania leczenia 3D, jednak podkreślono, że mimo potencjalnego zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań po zastosowaniu odpowiedniego blokowania ekspozycji względem narządu krytycznego, badania kliniczne dopiero potwierdzą założoną hipotezę.

Flickinger i współpracownicy (2001) podjęli próbę porównania użycia jednego izocentrum względem dwóch izocentrów oddalonych od siebie o 3 do 5 mm, wzdłuż części nerwu trójdzielnego, aby poprawić szybkość kontroli nad bólem. Dawka przypisana

wynosiła 75 Gy w izodozie 50%. Takie podejście spowodowało napromienienie wysoką dawką znacznie większej objętości nerwu trójdzielnego. Autorzy wykazali jednak, że zwiększenie napromienionej długości nerwu wysoką dawką nie poprawiło kontroli bólu a dodatkowo zwiększyło częstość powikłań. Efekt ten został nazwany efektem Flickinger'a. Autorzy zalecali tym samym niestosowanie, jeśli to możliwe, blokowanych ekspozycji w leczeniu TN.

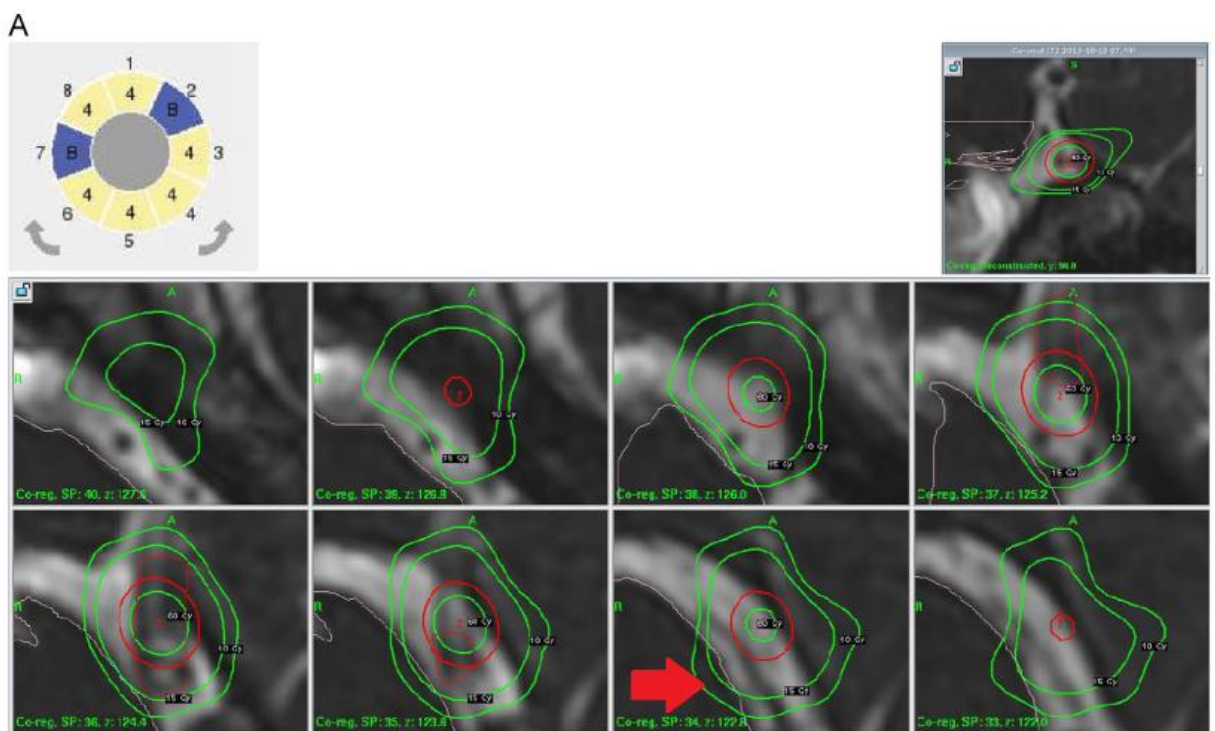
Massager i współpracownicy (2007) przeprowadzili badania porównawcze między dwoma ośrodkami, które dotyczyły napromieniania TN, pokazując analizę rozkładów dozymetrycznych oraz wyników klinicznych. Celem porównania było zrozumienie znaczącej różnicy w częstości zaburzeń czynności nerwu trójdzielnego po radiochirurgii za pomocą LGK w TN. Wyselekcjonowano trzy różne grupy leczonych pacjentów: dawką mniejszą niż 90 Gy i bez selektywnego blokowania wiązki, dawką 90 Gy i bez selektywnego blokowania wiązki oraz dawką 90 Gy i stosowanie selektywnego blokowania wiązki. Z przeprowadzonych badań wywnioskowano, że częstość występowania zaburzeń czynności nerwu trójdzielnego i szybkość łagodzenia bólu może się różnić w zależności od energii promieniowania otrzymywanej przez część nerwu trójdzielnego. Efekt radiobiologiczny radiochirurgii LGK może być związany z energią dostarczoną do objętości korzenia nerwu, a nie z maksymalną dostarczoną dawką. Badania także potwierdziły, że selektywne blokowanie wiązki powoduje częstsze pojawienie się zaburzeń czynności nerwu trójdzielnego w porównaniu z zastosowaniem leczenia z ekspozycją niezblokowaną. Grupa badawcza (Flickinger i in., 2001) zaleca by, jeśli to możliwe, unikać stosowania zblokowanych ekspozycji w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego, jednak zabieg ten często jest konieczny by zmniejszyć dawkę w pniu mózgu. Zatem zaleca się by stosować dwie ekspozycje o tych samych współrzędnych stereotaktycznych w celu rozłożenia dawki.

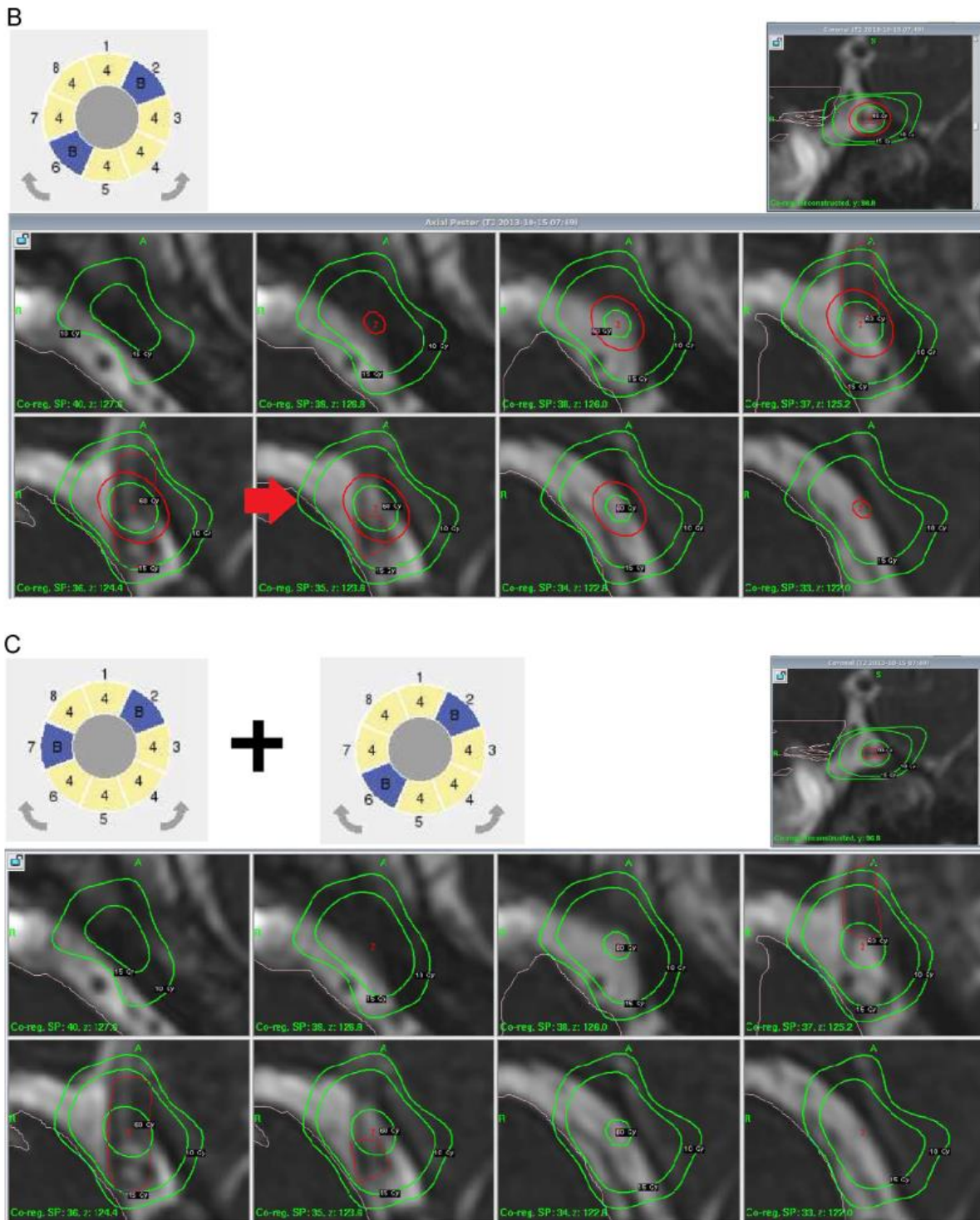
Na rysunku 20 przedstawiono przykładowe plany leczenia neuralgii wykonane przy użyciu oprogramowania LGP 10.1.1 tego samego celu stosując: A) niezblokowaną ekspozycję z kolimatorami 4 mm w każdym sektorze oraz ekspozycje z selektywnie zblokowanymi sektorami, w przypadku B) pojedyncza ekspozycja 4 mm zblokowana a w przypadku C) zastosowanie hybrydowej techniki izocentrycznej z użyciem 2 ekspozycji w jednym izocentrum, gdzie jedna ekspozycja z kolimatorami 4 mm jest zblokowana w 4 i 8 sektorze a druga zblokowana w sektorze 3. W przypadku C) uzyskano wizualny efekt łagodniejszego zarysu izodoz terapeutycznych.



Rysunek 20. Przykładowe plany leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego: A) zastosowanie pojedynczej ekspozycji 4 mm bez selektywnego blokowania sektorów, B) zastosowanie pojedynczej ekspozycji 4 mm z zablokowanymi sektorami 3,4 i 8. C) zastosowanie dwóch ekspozycji 4 mm w jednym izocentrum z zablokowaniem sektorami: (1) 4 i 8 ; (2) 3. Waga dla wszystkich ekspozycji wynosiła 1.0. Izodoza od wewnątrz: 90%, 50% i 14 % (źródło własne).

Na rysunku 21 A, B, C przedstawiono technikę blokowania ekspozycji w LGK PFX.





Rysunek 21. Technika blokowania ekspozycji w LGK PFX. A) Rozkład dawki z blokami w sektorze 2 i 8. B) rozkład dawki z blokami sektora 2 i 6. C) Rozkład dawki dla hybrydowej techniki izocentrycznej z użyciem 2 ekspozycji, każdy w konfiguracji sektorowej A oraz B. W przykładzie C) zastosowano wagę ekspozycji 0.5 i 1.0 dla wszystkich 3 przykładach (Cho i in., 2016).

Cho i współpracownicy (2016) (Rys. 21) przeprowadzili analizę planów leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego wykonanych przy użyciu LGK Modelu 4C oraz PFX biorąc pod uwagę dawkę w 1 mm^3 oraz 10 mm^3 pnia mózgu, objętość 80% dawki w objętości

nerwu trójdzielnego. Kształt rozkładów dawek zmienia się w zależności od zastosowanego blokowania sektorów w ekspozycji. Na Rysunku 21 A, B czerwoną strzałką oznaczono miejsca w których po zastosowaniu blokowania ekspozycji izodoza zachodzi na obszar pnia mózgu powodując tym samym wzrost dawki maksymalnej w pniu mózgu. Dla planów hybrydowych (Rys. 21 C) widać, że obszar ten zdecydowanie wygładza przebieg izodoz a dawka otrzymana w pniu mózgu jest niższa. Zauważyli również, że wzrost napromieniowanej objętości nerwu jest proporcjonalny do zastosowania blokowania ekspozycji. Większa napromieniona objętość nerwu wysoką dawką może być przyczyną wyższej kontroli bólu, ale także i wzrostu szybkości stopnia komplikacji w tym samym czasie. Hybrydowa technika izocentryczna powoduje większą oszczędność pnia mózgu bez kompromisów w wysokości dawki maksymalnej stosowanej w LGK PFX w czasie leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego.

2. CEL BADAŃ

Głównym celem badań niniejszej rozprawy doktorskiej jest analiza rozkładu dawki zblokowanych ekspozycji, które są stosowane w leczeniu TN (ang. Trigeminal Neuralgia) techniką LGK PFX oraz efektów charakterystycznych dla blokowanych ekspozycji. W niniejszej pracy podjęto próbę przeprowadzenia analizy rozkładu dawki blokowanych ekspozycji promieniowania pod kątem potencjalnych czynników wywołujących te efekty przy użyciu szeroko dostępnych i stosowanych obecnie w dozymetrii klinicznej filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I oraz nowej testowanej metody badawczej – detektorów żelowych Fricke gel opartych na matrycy PVA usieciowanych GTA z dodatkiem XO. Badania prowadzone były w ośrodku Exira Gamma Knife będącym oddziałem Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Analiza badań wykonana została w Instytucie Fizyki na Wydziale Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w ramach studiów doktoranckich.

Poniżej przedstawione zostały cele pośrednie pracy, prowadzące do osiągnięcia głównego założenia badań:

1. Wyselekcjonowanie 9 planów leczenia wśród grupy pacjentów leczonych na TN w latach 2016-2019 przy użyciu LGK z zastosowaniem blokowanych ekspozycji. Dobór najbardziej korzystnych układów zblokowanych sektorów oraz liczby ekspozycji w celu uzyskania pożądanego rozkładu dawki z jednoczesną najwyższą ochroną narządów krytycznych i efektywnością leczenia.
2. Optymalizacja procesu produkcji i stosowania detektorów żelowych Fricke gel PVA–GTA przy użyciu radiochirurgii LGK w licznych badaniach obejmujących ponadto:
 - sporządzenie dwóch fantomów własnych spełniających warunki fantomów dozymetrycznych,
 - doboru odpowiednich warunków produkcji detektorów w laboratorium,
 - sporządzenie optymalnego protokołu RM dostępnego urządzenia w celu uzyskania najwyższych możliwych efektów jakościowych przeprowadzanych eksperymentów,
 - określenie czasu wysycenia i maksymalnej dawki przypisanej na podstawie własnej praktyki z detektorami żelowymi,
 - ocena uzyskanego sygnału RM względem detektora referencyjnego dla detektorów z oraz bez użycia czynnika XO,

- kalibracja detektorów żelowych Fricke gel PVA–GTA z użyciem akceleratora liniowego,

- opracowanie oprogramowania w celu analizy uzyskanego rozkładu dawki.

3. Przystosowanie filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I do pomiarów porównawczych z detektorami żelowymi:

- sporządzenie fantomu własnego umożliwiającego pomiar układu filmów dozymetrycznych – zapewniający stabilność i powtarzalność w czasie przeprowadzonych badań.

- kalibracja filmów dozymetrycznych przy użyciu metody LGK z wykorzystaniem 16 mm kolimatorów LGK PFX.

- zastosowanie oprogramowania FilmQAPro w celu analizy otrzymanego rozkładu dawki i porównanie z SPL (ocena współczynnika γ). Porównanie przygotowanych planów w SPL z niezależnym narzędziem obliczeniowym dawki – MuCheck.

4. Analiza porównawcza rozkładu dawki 9-ciu planów leczenia TN otrzymanego przy użyciu filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I (80% izodozy, obszaru niskiej dawki) oraz detektorów żelowych Fricke gel PVA–GTA (obszar wysokiej dawki).

5. Ocena przydatności detektorów żelowych Fricke gel PVA–GTA w praktykach dozymetrycznych (powtarzalność w produkcji detektorów, odczyt detektorów).

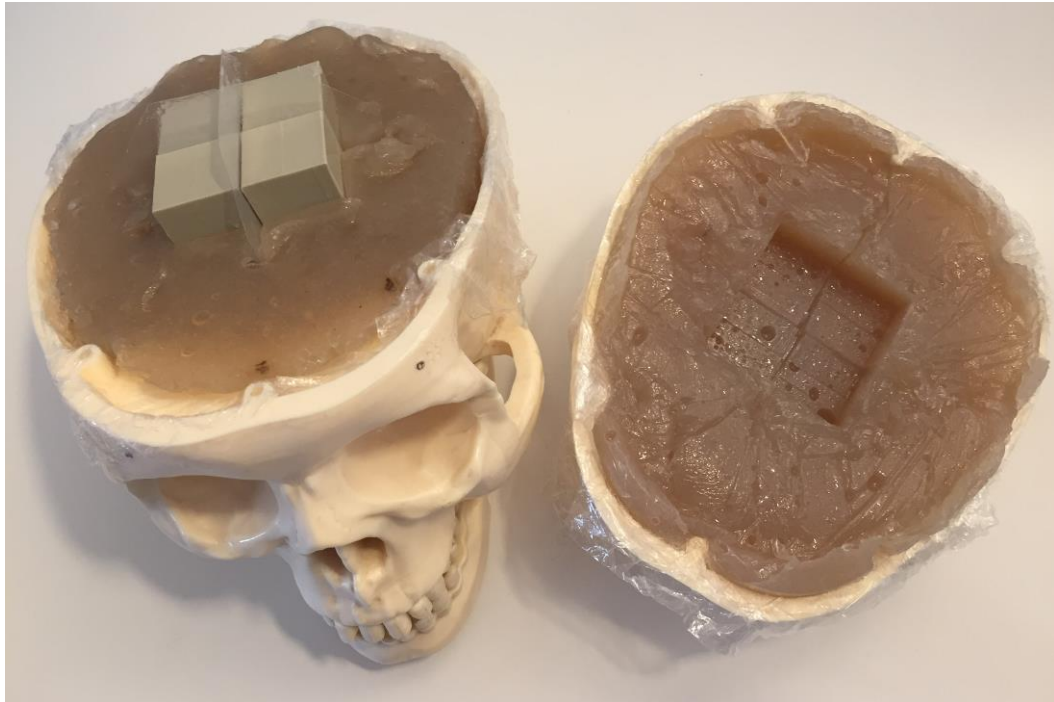
3. MATERIAŁ BADAWCZY

3.1 Fantom własny

W celu przeprowadzenia badań naukowych niniejszej pracy sporządzono fantomy, które musiały spełniać kilka ważnych własności. Przede wszystkim, w celu realizacji napromienia, technika LGK wymusza na użytkowniku zastosowanie urządzenia, które posiada w swojej budowie element mocujący do stołu terapeutycznego (w przypadku użycia fantomu sferycznego ABS) lub odpowiednie zestawienie trzech otworów, które umożliwiają nałożenie elementu mocującego (w przypadku ramy stereotaktycznej Leksell'a, film-holder lub narzędzia QA). Dlatego bardzo istotne jest by fantom był kompatybilny z urządzeniem LGK.

W badaniach użyto rozwiązania, w którym stosowano ramę stereotaktyczną Leksell i mocujący element do stołu terapeutycznego. Sporządzono trzy fantomy: pierwszy dedykowany do pomiarów z użyciem filmów dozymetrycznych a drugi i trzeci z użyciem żeli dozymetrycznych.

W celu napromienienia prostopadle połączonych filmów dozymetrycznych (Rys. 22) użyto czterech bloczków homopolimerowych o wymiarach 2 cm x 2 cm x 4 cm i gęstości 0.92 g/cm^3 (około -79 HU) każdy. Taki układ skrzyżowanych filmów oraz bloczków został umieszczony we wnętrzu sztucznej czaszki wypełnionej roztworem agarowym (około 30 HU). Tak opracowany fantom zapewniał stabilizację filmów dozymetrycznych. Wnętrze fantomu przedstawia Rysunek 22.



Rysunek 22. Fantom własny wypełniony roztworem agarowym do napromieniania filmów dozymetrycznych (źródło własne).

W celu napromieniania detektorów żelowych należało stworzyć fantom, który byłby najbardziej zbliżony do naturalnej budowy głowy człowieka i do którego dałoby się stabilnie wprowadzić detektory żelowe. Użyto sztuczną czaszkę ludzką, wypełniając ją w pierwszych eksperymentach osłonkami z wodą, symulującymi tkankę mózgową. Całość była zamknięta stabilnie, nie zezwalając na ruchy detektora (Rys 23).



Rysunek 23. Fantom własny wypełniony osłonkami z wodą. Z prawej strony widoczny jest detektor żelowy, przygotowany do napromieniania (źródło własne).

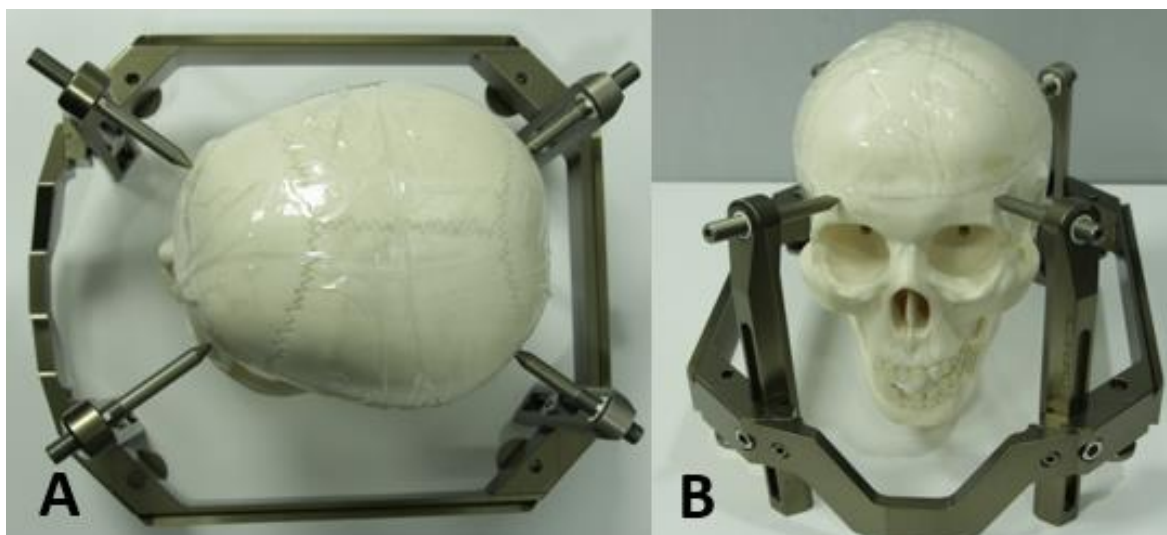
Motywacją do zastosowania wody w fantomie był fakt, że wraz z białkami i solami mineralnymi jest ona głównym elementem budującym tkankę mózgową. Budowa osłonek zapewniała ściśle przyleganie do umieszczonego w fantomie detektora uniemożliwiając przemieszczenie się detektora w trakcie eksperymentu. Takie podejście zapewnia równowagę elektronową w czasie napromieniania detektorów. Fantom ten został wykorzystany do przeprowadzania badań nad optymalizacją warunków pracy detektora.

W celu porównania otrzymanych rozkładów dawki w detektorach żelowych i filmach dozymetrycznych sporządzono, do kolejnych, pomiarów trzeci fantom dedykowany dla detektorów żelowych jednak spełniający warunki napromieniania filmów dozymetrycznych. Fantom ten został wypełniony roztworem agarowym (Rys. 24). Fantom ten użyto w dalszej części eksperymentu do pomiarów rozkładu dawki badanych planów leczenia.



Rysunek 24. Fantom własny wypełniony roztworem agarowym użyty w celu napromieniania detektorów żelowych. Po prawej stronie widoczny detektor żelowy umieszczony w dolnej części czaszki (źródło własne).

Każdorazowo przed wykonaniem RM i napromienianiem, na dany stosowany fantom nakładano ramę stereotaktyczną, którą mocowano przy użyciu czterech ostro zakończonych śrub. Rysunek 25 A, B przedstawia jeden z opracowanych fantomów z założoną ramą stereotaktyczną.

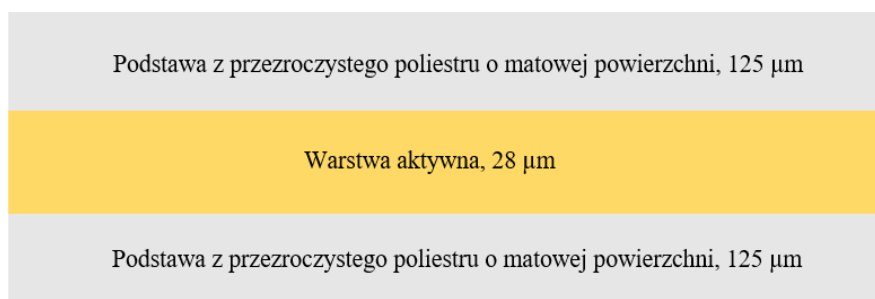


Rysunek 25. Fantom własny wraz z ramą stereotaktyczną Leksell A) widok z góry oraz B) widok z przodu (źródło własne).

3.2 Filmy dozymetryczne Gafchromic™ EBT3 Ballcube I

W badaniach wykorzystano film dozymetryczny Gafchromic™ EBT3 Ballcube I (numer partii 04171901B1) o wymiarach 2.5” x 2.5” czyli 6.35 cm x 6.35 cm. W trakcie przeprowadzania badań filmy dozymetryczne wykorzystywano zgodnie z opisanymi procedurami w Raportcie AAPM TG-55 (Arjomandy i in., 1998; www.gafchromic.com. Stan na dzień 28.02.2020) oraz wytycznymi dotyczącymi referencyjnej dozymetrii małych i niestandardowych pól (Alfonso i in., 2008).

Radiochromowa folia dozymetryczna Gafchromic™ EBT3 składa się z pojedynczej warstwy aktywnej o nominalnej grubości 28 μm , która zawiera aktywny składnik, barwnik markerowy, stabilizatory i inne dodatki (Rys. 26). Żółta barwa markera warstwy aktywnej filmów zmniejsza wrażliwość na promieniowanie UV oraz światło widzialne w skanerze a także pozwala na zastosowanie dozymetrii wielokanałowej, dzięki której możliwa jest korekta nierównomierności.



Rysunek 26. Struktura dozymetrycznego filmu Gafchromic™ EBT3 (www.gafchromic.com. Stan na dzień 29.02.2020).

Warstwa aktywna pokryta jest z obu stron warstwami przezroczystego poliestru o grubości 125 μm . Ta symetryczna struktura eliminuje potrzebę śledzenia, z której strony film jest skierowany w stronę źródła światła skanera. Poliestrowe podłoże ma specjalną powierzchnię zawierającą mikroskopijne cząstki krzemionki, które utrzymują szczelinę między powierzchnią filmu a szklanym oknem skanera. Ponieważ przerwa jest prawie dziesięciokrotnie większa niż długość fali światła widzialnego, powstawanie wzorów interferencyjnych pierścieni Newtona w obrazach uzyskanych za pomocą skanera jest zminimalizowane.

Gafchromic EBT3 jest przeznaczony do pomiaru pochłoniętych dawek promieniowania jonizującego. Filmy te czułe są nawet na niską energię promieniowania jonizującego. Film ten ma także szczególne zastosowanie w SRS SRT (<30 Gy). Związane są z tym jednak dwa główne problemy tj. zwiększona niepewność dawki przy pomiarze wysokich dawek oraz wpływ artefaktów reakcji bocznej dla szerokich pól ekspozycji w SRT (Schoenfeld i in., 2014; Lewis i Chan, 2015; Battum i in., 2016; Reimer i Baessler, 1975).

Filmy dozymetryczne Gafchromic™ EBT3 charakteryzują się wysoką rozdzielczością przestrzenną – można rozpoznać obiekty o około 25 μm wielkości oraz wysoką tolerancją na temperaturę (stabilna praca do 60°C). Ważną ich cechą jest równoważność tkankowa ($Z_{\text{eff}}=6.73$). Ponadto, ich dużą zaletą jest to, iż nie wymagają przetwarzania po napromienianiu, czyli można je użytkować bez konieczności posiadania ciemni (www.gafchromic.com. Stan na dzień 19.01.2020). Różnica gęstości optycznej jest <5% przy: ekspozycji na promieniowanie o energii w zakresie od 100 keV do 18 MeV, dla zastosowania pojedynczej frakcji 25 Gy lub 5 skumulowanych frakcji o dawce 5 Gy podawanych z odstępem, co 30 min. oraz ekspozycji promieniowania o dawce 10 Gy dla szybkości podania dawki (tzw. Dose Rate) w zakresie od 0.034 Gy/min do 3.4 Gy/min. Filmy Gafchromic EBT3 mają niską wrażliwość na światło widzialne (zmiana gęstości optycznej 5×10^{-3} na 1000 lux na dzień), lecz zaleca się przechowywanie ich przed napromienianiem w zaciemnionym miejscu w temperaturze do 23°C (zmiana gęstości optycznej 5×10^{-4} na dzień), natomiast po napromienianiu należy przechowywać je w lodówce (zmiana gęstości optycznej 2×10^{-4} na dzień). Gdy aktywny składnik w filmie EBT3 jest narażony na promieniowanie, reaguje tworząc polimer o kolorze niebieskim z maksimum absorpcji przy około 633 nm.

Jak zauważono w wielu badaniach (Mathot i in., 2014; Schoenfeld i in., 2014; Lewis and Chan, 2015; Battum i in., 2016), istotny jest sposób ułożenia napromienionego filmu dozymetrycznego na szklanej płycie skanera. Boczne ułożenie filmu dozymetrycznego może wywołać wystąpienie tzw. bocznego artefaktu skanowania (ang. Lateral Scan Artifact, LRA), co oznacza, że mierzona wartość koloru zmienia się w zależności od położenia filmu w stosunku do środka skanera. Zazwyczaj film skanowany z dala od centralnej lokalizacji skanera wydaje się mieć większą gęstość optyczną, co skutkuje wyższą obliczoną dawką.

3.3 Detektory żelowe Fricke gel PVA–GTA

Jedyne dostępne obecnie dozymetry, które spełniają kryterium tzw. „rozdzielczość–czas–dokładność–precyzja” (ang. „resolution–time–accuracy–precision, RTAP) (Oldham i in. 2001, Oldham 2014, 2015; Schreiner 2015) to dozymetry chemiczne 3D. Te dozymetry oparte są na kwantyfikacji zmian stężenia związków chemicznych wytwarzanych przez interakcje z promieniowaniem jonizującym. Zdolność tych układów do pomiaru dawki pochłoniętej wynika z ich właściwości chemicznych, stąd cała ich objętość jest wrażliwa na promieniowanie (Di Capua i in. 1997, de Pasquale i in. 2002, 2006, Gambarini i in. 2017, Marrale i in. 2017, Collura i in. 2017). Takim detektorem jest detektor żelowy Fricke gel PVA–GTA.

Detektory żelowe mają skład i gęstość równoważną tkance miękkiej, więc również mogą służyć, jako fantomy w radioterapii w obszarze tkanki miękkiej ($z_{\text{eff}}=7.4$). Wśród detektorów żelowych można wyróżnić roztwory zawierające jony żelaza (Schreiner, 2004; Davies i Baldock, 2008; Abdelgawad i in., 2017). Roztwór taki jest jednym z najczęstszych stosowanych w chemicznych dozymetrach żelowych i składa się z kwaśnego, natlenowanego, wodnego roztworu jonów żelaza Fe^{2+} , które można podawać w matrycach żelowych (ang. Fricke Gel, FG) (Fricke i in., 1966; Galante i in., 2008). Narażenie takich detektorów żelowych na promieniowanie jonizujące indukuje zależne od dawki utlenianie jonów żelaza Fe^{2+} do jonów żelaza Fe^{3+} , które można wykryć za pomocą optycznej tomografii, obrazowania RM (Babic i in., 2009; Gambarini i in, 2017; Gambarini i in., 2004) a także spektrofotometrią UV/VIS (d’Errico i in., 2017). Utlenianie jonów żelaza powoduje także skrócenie podłużnego magnetycznego czasu relaksacji jądrowej T1 zależnej (Galante, 2008). W niniejszej rozprawie do odczytu napromienionych detektorów użyto RM. RM za pomocą skanerów klinicznych jest nieniszcząca i z natury tworzy trójwymiarowe obrazy o dużej rozdzielczości przestrzennej (Gore, 1984). W szczególności, efektywne są sekwencje T1 zależne, które skutecznie rozróżniają regiony o różnym stopniu

wchłaniania dawki (Di Capua i in., 1997; Marrale i in., 2014). W związku z tymi cechami skanery kliniczne RM 1.5 T znakomicie nadają się do zastosowania w obrazowaniu żelowym.

Niekorzystną cechą żelu Fricke jest dość niska stabilność przestrzenna sygnału z powodu dyfuzji jonów Fe^{3+} , która ogranicza odstęp czasu między napromieniowaniem a odczytem (Schulz i in., 1990). W celu zmniejszenia szybkości dyfuzji jonów Fe^{3+} , do produkcji detektorów żelowych używano różnych środków żelujących, tj. żelatyna, agaroz, Sephadex oraz dodawano środki chelatujące np. oranż ksylenolowy (Rae i in., 1996; Baldock i in., 2001; Hill i in., 2002). Do tej pory, najniższa dyfuzja jonów żelaza następuje w dozymetrach żelowych Fricke PVA-XO czyli z dodatkiem oranżu ksylenolowego, zaproponowanych przez Chu i in. (2000), którzy określili współczynnik proporcjonalności dyfuzji na $0,14 \text{ mm}^2 \text{ h}^{-1}$ w 20°C . Jest to około jeden rząd wielkości mniej niż w konwencjonalnym żelu Fricke i około połowy wartości dla żeli agarozowych i żelatynowych z czynnikami chelatującymi (Rae i in., 1996). Z czasem wytworzono hydrożele o wysokich stężeniach alkoholu poliwinylowego (20% wag./obj.), co spowodowało wzrost lepkości w czasie w temperaturze pokojowej i wzrost optycznego współczynnika rozproszenia (Chu i in., 2000). Obecnie najnowsza formuła żelu Fricke składa się z 10% wag./obj. alkoholu poliwinylowego z chemicznie usieciowanym aldehydem glutarowym (d'Errico i in., 2017). Te żele wykazują dobre właściwości dozymetryczne pod względem czułości na promieniowanie rentgenowskie i stabilność sygnału (d'Errico i in., 2017; Marini i in., 2017; Marrale i in., 2017).

W niniejszej pracy, dzięki współpracy z włoską grupą badawczą pod kierunkiem profesora Francesco d'Errico, do analizy rozkładu dawki wykorzystano detektor żelowy Fricke gel PVA–GTA, który oparty jest na matrycy alkoholu poliwinylowego usieciowany aldehydem (ang. Polyvinylalcohol, PVA) glutarowym (ang. Polialdehyde Glutaraldehyde, GTA) z dodatkiem oranżu ksylenolowego (ang. Xylenol Orange, XO).

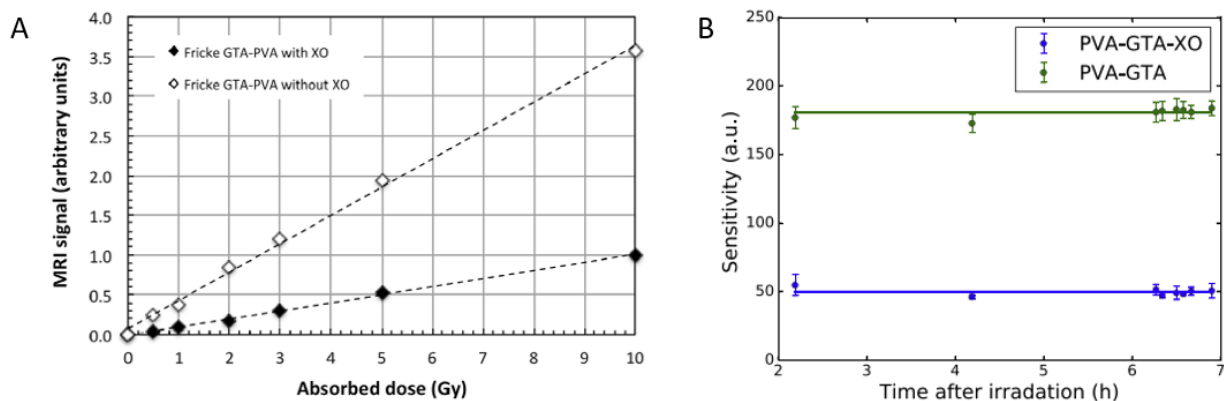
3.3.1 Dozymetryczna i chemiczna charakterystyka Fricke gel PVA–GTA

Poniżej przedstawiono charakterystykę najważniejszych składników budujących detektor żelowy i ich wpływ na otrzymane obrazy detektorów żelowych po napromienianiu przedstawiające rozkład dawki promieniowania.

Składnik chelatujący – XO

Jednym ze składników dozymetru żelowego Fricke gel PVA–GTA jest zastosowanie czynnika chelatującego oranżu ksylenolowego XO. Czynniki te mają za zadanie zminimalizowanie procesu dyfuzji powstałych jonów Fe^{3+} w wyniku napromieniania. Umożliwia on także przeprowadzenie analizy optycznej (Healy i in., 2003). Jednakże, stosując RM do analizy dozymetrów żelowych, wprowadza on spadek sygnału oraz zmniejsza szybkość relaksacji podłużnej T_1 . Sygnał RM żelu bez XO jest zdecydowanie wyższy po napromienianiu niż żelu z wbudowanym XO (d’Errico i in., 2017). Rysunek 27A przedstawia wykres zależności intensywności sygnału RM względem zaabsorbowanej dawki przez żel dozymetryczny Fricke gel PVA – GTA dla sekwencji T_1 - zależnej dla skanera 1.5 T RM. Czarne oraz białe punkty odpowiednio z oraz bez użycia XO, mierzone były przez autorów jako funkcja dawki pochłoniętej za pomocą skanera 1,5 T (d’Errico i in., 2017). Na rysunku 27 B odpowiednio zieloną i niebieską linią oznaczono odpowiednio sygnał dla detektorów z oraz bez użycia XO mierzone jako funkcja czasu odczytu po napromienianiu za pomocą skanera 1,5 T (Collura i in., 2017). Wraz ze wzrostem dawki promieniowania wyraźnie zwiększa się różnica w otrzymanym sygnale w RM dla powyższych dwóch przypadków. Wynika to z faktu, iż żel dozymetryczny bez użycia XO jest przezroczysty. Żele Fricke przygotowane bez XO wykazują wyższą wrażliwość na promienie rentgenowskie niż żele z XO. Uzyskane funkcje najlepszego dopasowania dla tych żeli dozymetrycznych wykazują nachylenie ponad trzykrotnie wyższe w porównaniu do żeli z XO. XO wiąże się z jonami żelaza i staje się częścią sieci żelu. W obecności XO dana dawka wytwarza sygnał o mniejszej intensywności, a zatem również zmniejsza efekt utleniania jonów żelaza lub w inny sposób utrudnia wymianę energii między spinem a spowolnieniem relaksacji podłużnej. Zjawisko to było przedmiotem testów wykonanych i opisanych w drugiej części eksperymentu. Detektory żelowe bez zastosowania XO podlegały natychmiastowemu odczytowi RM po napromienianiu.

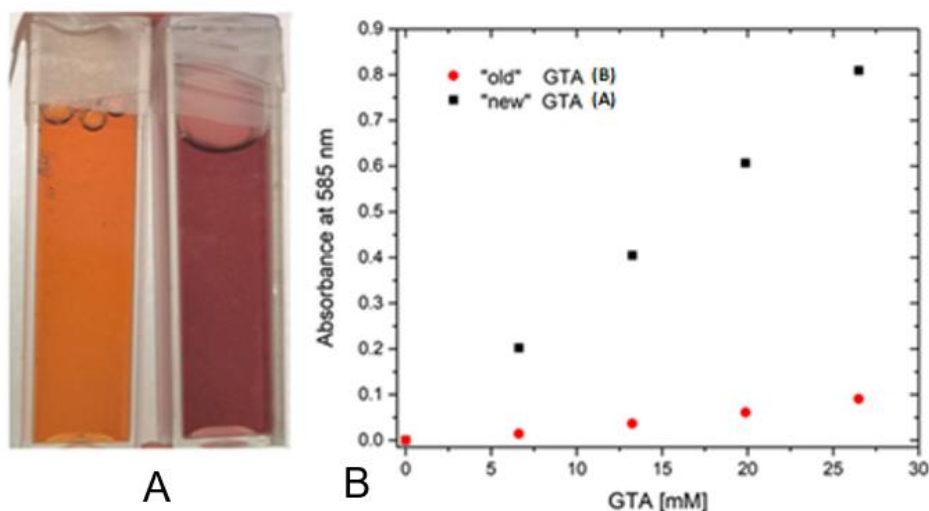
Detektory żelowe Fricke gel PVA–GTA z XO charakteryzują się zminimalizowanym procesem dyfuzji powstałych jonów Fe^{3+} w wyniku napromieniania i mimo niższej wrażliwości tego żelu na promieniowanie w stosunku do żelu Fricke PVA – GTA bez XO, w zastosowaniu w technikach SRS, gdzie występuje wysoki gradient dawki, wydaje się być zasadne zastosowanie jednak detektora Fricke gel PVA–GTA z XO.



Rysunek 27. Porównanie A) intensywności sygnału i B) czasu po napromienianiu przy użyciu wiązki fotonowej generowanej z akceleratora liniowego (A. d'Errico i in., 2017; B. Collura i in., 2017).

Wpływu składnika GTA na początkową absorbcję i starzenie żelu.

Drugim ważnym składnikiem budującym detektor żelowy i mającym znaczący wpływ na jego jakość jest GTA (ang. aldehyd glutarowy). GTA reaguje z PVA łączącym ze sobą różne cząsteczki i tworzącym sieć (Lazzeri i in., 2019). GTA jest substancją względnie nietoksyczną i jej reakcja sieciowania z PVA zachodzi w temperaturze pokojowej, uzyskując hydrożele przezroczyste dla światła. Kilka cech charakterystycznych powyższych żeli zależy od stopnia usieciowienia i mogą być łatwo modulowane przez dostosowanie stężenia PVA. Ilość utlenionych jonów żelaza jest proporcjonalna do ilości GTA i efekt staje się większy w zależności od tego, jak długo GTA był wystawiony na działanie tlenu. Rysunek 28 przedstawia A) dwa pojemniki z nowym (pomarańczowy) i starym (bordowy) żelom dozymetrycznym oraz B) wykres zależności sygnału do ilości zastosowanego GTA (stary i nowy). Widać wyraźnie różnice w odczytanym sygnale przy zastosowaniu metody UV/VIS w zależności od zastosowanego GTA. Im starszy GTA tym proces utleniania jest bardziej wyraźny i ma wpływ na wysokość sygnału w zastosowanej metodzie odczytu żeli.

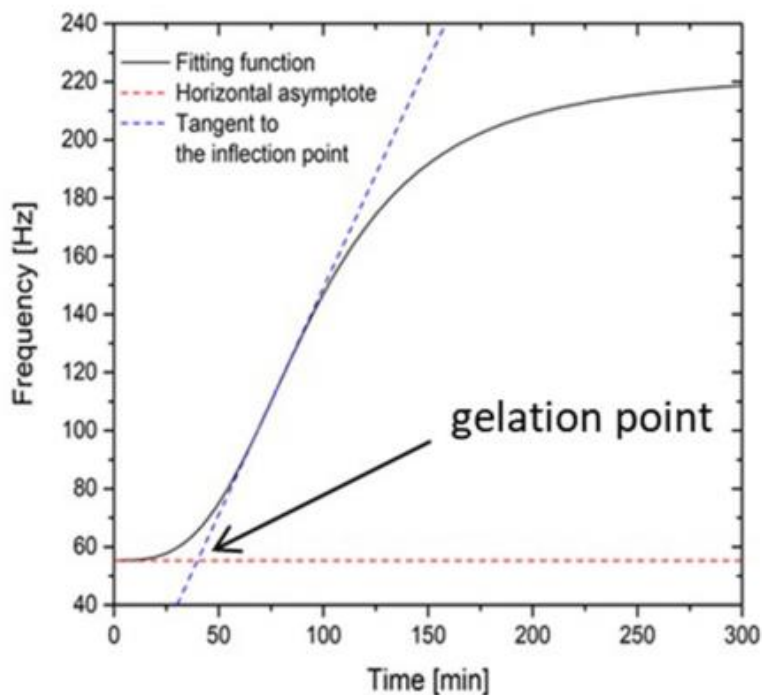


Rysunek 28. A) Dwa pojemniki z nowym (pomarańczowy) oraz starym (bordowy) żelem dozymetrycznym. B) wykres zależność początkowej absorpcji przy długości fali 585 nm w zależności od ilości użytego świeżego (czarne punkty) oraz starszego (czerwone punkty) GTA odczytane przy użyciu metody UV/VIS (Lazzeri i in. 2019).

Z doniesień (www.msdssearch.dow.com. Stan na dzień 21.02.2020) wynika, że GTA ulega samopolimeryzacji, a proces ulega przyspieszeniu, jeśli GTA jest przechowywany w nieodpowiedni sposób. Nie jest jasne, czy produkty tej polimeryzacji tj. dimeryzowane lub spolimeryzowane aldehydu, są odpowiedzialne za szybkie utlenianie jonów Fe^{2+} lub produkcję innych ubocznych produktów polimeryzacji. GTA stosowany w niniejszej pracy był przechowywany w temperaturze około 5 °C w lodówce po otwarciu danej partii, najdłużej ok. 1 miesiąca, zgodnie z zaleceniami grupy badawczej. W badaniach Collura i in., (2017) zaobserwowano, iż autopolimeryzacja GTA nie zachodzi lub jest drastycznie spowolniona podczas nieobecności tlenu. Opublikowano także wyniki testów, według których twierdzi się, że można zamrozić produkt na około 4 miesiące po otwarciu, tym samym nie zmieniając jakości GTA w stosunku do nowo otwartego (Rasmussen i Albrechtsen, 2012).

Czas zastygania Fricke gel PVA – GTA względem temperatury.

Po dodaniu GTA (ang. Glutaraldehyde) do kwaśnego wodnego roztworu alkoholu poliwinylowego, lepkość mieszaniny rośnie wraz z postępowaniem sieciowania i ostatecznie zamienia się w ciało stałe. Żelowanie definiuje się jako przejście od lepkiego roztworu do elastycznego ciała stałego. Czas żelowania określa odstęp między dodaniem GAT a „punktem żelowania”, który został graficznie przedstawiony na Rysunku 29.



Rysunek 29. Wykres zależności częstotliwości względem czasu (odczyt instrumentem UV/VIS) dla żelu dozymetrycznego Fricke PVA–GTA w temperaturze 20 °C. Dopasowanie krzywych oraz oznaczenie punktu żelowania (Lazzeri i in. 2019).

Punkt żelowania odpowiada punktowi przecięcia przedłużenia odcinka prostoliniowego krzywej z prostą równoległą do osi X i jest to punkt, w którym mieszanina staje się nie płynna. Na rysunku 29 punkt ten mieści się na przecięciu niebieskiej i czerwonej linii przerywanej. Tabela 1 przedstawia literaturowe dane czasów żelowania żeli o różnych stężeniach GTA w zależności od temperatury.

Tabela 1. Podsumowanie czasu żelowania oraz czasu pracy z dozymetrem żelowym w zależności od koncentracji aldehydu glutarowego oraz temperatury (Lazzeri i in., 2019).

GTA (mM)	Temperatura (°C)	Czas żelowania (min)	Czas pracy (min)
13.250	15.0	N/A	nielimitowany
26.500	15.0	N/A	nielimitowany
53.000	15.0	30	20
13.250	20.0	75	50
26.500	20.0	35	24
53.000	20.0	25	16
13.250	25.0	25	16
26.500	25.0	20	13
53.000	25.0	10	6

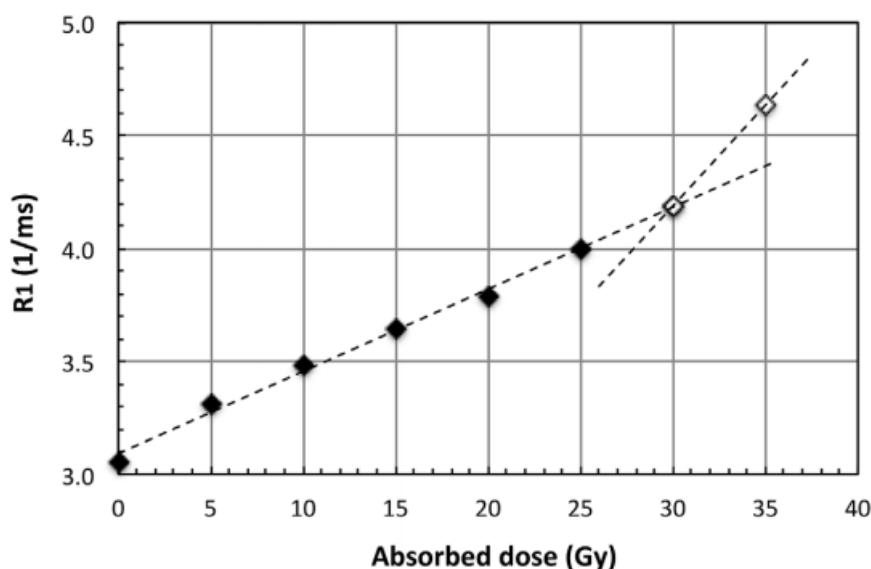
N/A- niedostępny.

Wszystkie testowane kombinacje stężenia GTA względem temperatury wykazały czas żelowania rzędu kilku minut w przeciwieństwie do podanych w Tabeli 1 maksymalnie

75 min. Zauważono, że lepkość roztworu PVA – GTA zaczyna rosnąć zaraz po dodaniu GTA i staje się dość wysoka, gdy roztwór zbliża się do punktu żelowania, a zatem czas przeniesienia gotowego roztworu do określonego pojemnika lub fantomu jest ograniczony i jest niższy od nominalnego czasu żelowania. W niniejszej pracy schładzano roztwór żelu do temperatury 20 °C przed dodaniem składnika GTA. Czas na rozdozowanie do kulistych pojemników wynosił około 10-15 min.

Reakcja na dawkę.

Na podstawie przeprowadzonych badań (Lazzeri i in., 2019) oceniono odpowiedź wykorzystywanego dozymetru żelowego Fricke z dodatkiem XO na dawkę promieniowania. Rysunek 30 przedstawia odpowiedź detektora na dawkę opartą na spektrofotometrii UV/VIS. Według autorów, odpowiedź detektora powyżej dawek 25 Gy jest niejednoznaczna, w związku z tym początek nasycenia detektora oszacowany został dla dawki około 30 Gy. Wynika to z postępującego wyczerpywania się XO, który nie jest już zdolny do kompleksowania jonów żelaza, powodując wyrównanie poziomu absorbancji. I odwrotnie, gdy w detektorze brak XO dla dawki 30 Gy w RM sekwencji T1 zależnej widoczne jest rosnące nachylenie (Rys. 27A). Sugeruje to, że gdy jony żelaza są wolne, a nie skompleksowane z XO, wpływają one silniej na tempo relaksacji protonów.



Rysunek 30. Wykres szybkości relaksacji R1 żeli Fricke PVA – GTA z dodatkiem oranżu ksylenolowego zmierzony jako funkcja dawki pochłoniętej za pomocą RM 0.3 T. Zmiana nachylenia krzywej jest widoczna w okolicy 30 Gy (d’Errico i in., 2017).

Czułość detektora żelowego Fricke gel PVA – GTA na dawkę promieniowania została zbadana w zakresie dawek 0-30 Gy. Lanzzeri i in. (2019) przedstawili wyniki

obliczeń rozrzutu dawki (ΔA) w funkcji dawki z dopasowaną regresją liniową oraz funkcję niepewność dawki σ_D/D względem dawki dla trzech partii detektorów. Badania również przedstawiają rozrzut niepewności pomiarowych współczynników kalibracji A_0 oraz s , gdzie A_0 to współczynnik zlokalizowania, przechwycenia dawki a s to współczynnik czułości detektora, mających wpływ na niepewność pomiarową dawki. Przy niskich dawkach przeważa niepewność σ_{A_0} , podczas gdy przy wyższych dawkach głównym źródłem niepewności jest σ_s . Oznacza to, że czułość detektora żelowego Fricke gel PVA – GTA jest najwyższa dla dawki >10 Gy.

4. METODYKA BADAŃ

4.1 Koncepcja badań

Cele badawcze zostały szczegółowo przedstawione w rozdziale 2. Dotyczyły one szerokiego spektrum pomiarów prowadzących do eksperymentalnego potwierdzenia efektów charakterystycznych dla zblokowanej ekspozycji promieniowania. Pierwszy etap prac polegał na próbie sprawdzenia występowania ww. efektu przy użyciu znanych i stosowanych w LGK detektorów Gafchromic EBT3 Ballcube I. Wykorzystano je do analizy dla 9-ciu planów leczenia TN. Odczyt filmów dozymetrycznych wykonywano zgodnie z wymaganiami i procedurami opisanymi przez producenta i użytkowników (Micke i in., 2011; Lewis i in., 2012; An Efficient Calibration Protocol for Radiochromic Film, 2011; www.filmqapro.com. Stan na dzień 29.02.2020; www.gafchromic.com. Stan na dzień 29.02.2020; Mathot i in., 2014, Schoenfeld i in., 2014; Lewis i Chan, 2015; Van Battum i in., 2016; Reimer i Baessler, 1975). W celu napromienienia filmów dozymetrycznych przygotowano odpowiedni fantom wypełniony agarem opisany w rozdziale 3. Następnie wykonano kalibrację filmów dozymetrycznych.

Poszukując rozwiązania dającego szersze możliwości pomiaru dawki 3D i będącego jednocześnie konkurencyjnym cenowo, wykorzystano detektor żelowy Fricke gel PVA – GTA. Metody pracy z detektorem żelowym nie były jeszcze precyzyjnie opracowane, dlatego na początku należało zbadać optymalne warunki pracy z detektorem począwszy od produkcji detektorów po analizę ich działania. Kalibrację detektorów żelowych zaplanowano wykonać przy użyciu akceleratora liniowego Elekta Synergy natomiast testy żelu – odpowiedź na czas i dawkę zaplanowano wykonać z wykorzystaniem docelowego urządzenia LGK PFX. Ostatecznie dla detektorów żelowych zaplanowano wykonać pomiar rozkładu dawki tych samych planów co w przypadku filmów dozymetrycznych. Napromienienie detektorów żelowych zaplanowano przeprowadzić w dwóch fantomach wypełnionych: osłonkami z wodą (Rys. 23) oraz agarem (Rys. 24).

Ostatnim etapem było podjęcie próby wykonania analizy planów leczenia pod kątem charakterystycznych efektów wywołanych zblokowanymi ekspozycjami i porównania otrzymanych rozkładów dawek uzyskanych z zastosowaniem wybranych metod badawczych oraz SPL.

W niniejszej pracy fantom z detektorami był napromieniony w dwóch typach urządzeń:

1. Na akceleratorze liniowym Elekta Synergy – wstępna kalibracja detektorów żelowych. Dzięki możliwości uzyskania dużego pola bardziej jednorodnego w porównaniu z LGK PFX, który obejmował cały detektor, co ułatwiło analizę wrażliwości detektora żelowego na dawkę promieniowania przy zastosowaniu ich do odczytu RM 1.5T.

2. Na urządzeniu LGK PFX (Elekta AB, Sztokholm, Szwecja) – kalibracja filmów dozymetrycznych oraz docelowe napromienianie detektorów żelowych i filmów dozymetrycznych.

Do odczytu filmów dozymetrycznych zaplanowano wykorzystać skaner Epson Perfection V700. Analizę napromienionych filmów dozymetrycznych planowano wykonać przy użyciu oprogramowania FilmQAPro 2016 Gafchromic™ firmy Ashland. Z kolei do odczytu żeli dozymetrycznych planowano zastosować RM 1.5 T (General Electric Healthcare, Ameryka, Fairfield) przy użyciu jednokanałowej cewki (w pierwszej części eksperymentu) oraz ośmiokanałowej cewki głowicy (w drugiej części eksperymentu). Dla sekwencji T1 zaplanowano zastosować parametry akwizycji tj.: czas echa (ang. Time Echo, TE) TE=15 ms, czas powtarzania (ang. Time Repeat, TR) TR=2500 ms, liczba akwizycji 2, wymiar voxela 1:1:1, wymiar matrycy 576 x 567. Analizę danych zamierzano przeprowadzić przy użyciu oprogramowania MATLAB.

ETAPY PRACY

1. Wykonanie fantomów do badań i ich stabilizacja

Do napromienienia zarówno filmów dozymetrycznych jak i detektorów żelowych sporządzono fantomy własne. Do tego celu użyto sztucznej czaszki człowieka. Dla pomiarów z zastosowaniem filmów dozymetrycznych do wypełnienia czaszki użyto roztworu agaru do stabilizacji układu bloczków i filmów, które utrzymane są w pozycji prostopadłej względem siebie w czasie napromieniania (Rys. 22). Natomiast w celu napromieniania żeli dozymetrycznych wykorzystano dwa fantomy, wypełniony wodą (Rys. 23) oraz agarem (Rys. 24). W czasie wykonywania badań w celu doboru odpowiednich warunków pracy detektorów żelowych korzystano z fantomu wypełnionego wodą w osłonkach. Pozwalało to zasymulować rzeczywiste warunki napromienianej okolicy. Jednak po wykonaniu licznych badań nad doбором odpowiednich warunków pracy detektora przed przystąpieniem do badań docelowych skorzystano już z fantomu wypełnionego agarem. Zapewniało to bardziej stabilny układ, minimalizujący możliwość ruchu detektora żelowego w czasie napromieniania. Fantom taki tworzył ponadto

identyczne warunki napromieniania jak dla filmów dozymetrycznych, co zapewniało lepsze porównanie obydwu metod badawczych.

Przed przystąpieniem do napromieniania detektorów przy użyciu LGK konieczne było założenie i ustabilizowanie ramy stereotaktycznej na stosowanym fantomie. Wykonywano zatem pomiar odległości źródła do powierzchni fantomu przy użyciu akrylowej półkuli z narzędziem pomiarowym, zamocowanej na pierścieniu podstawy ramy stereotaktycznej (Rys. 31). W standardowej procedurze wykonuje się badanie TK, dzięki któremu można otrzymać automatycznie pomiary przy użyciu odpowiedniego narzędzia w systemie planowania leczenia GammaPlan (SPL).



Rysunek 31. Akrylowa półkula z narzędziem pomiarowym (źródło własne).

W przypadku użycia fantomu wypełnionego silikonowymi osłonkami z wodą symulującymi tkankę mózgową, wykonywano każdorazowo RM wraz z detektorem żelowym w celu określenia położenia detektora oraz zaplanowania ekspozycji w taki sposób, by napromienić centralną część detektora. Inaczej postępowano w przypadku wykorzystania fantomu wypełnionego agarem, który po zastygnięciu jest substancją stałą. Przed przystąpieniem do napromieniania zarówno filmów dozymetrycznych jak i detektorów żelowych, rama stereotaktyczna została umocowana w taki sposób by łatwo można było zdjąć górną część fantomu by wymienić detektor. Po założeniu ramy stereotaktycznej wykonano TK fantomu bez detektora. W systemie planowania leczenia wyznaczano punkt napromieniania a następnie przystępowano do napromieniania fantomu z włożonym detektorem (filmem lub żelem dozymetrycznym). W przypadku detektorów żelowych po napromienianiu każdorazowo wykonywano RM, w celu odczytu detektora.

2. Produkcja żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA–GTA

Dozymetry żelowe Fricke żel PVA–GTA wytwarzano zgodnie z ustalonymi wcześniej z grupą badawczą procedurami oraz opierano się na wytycznych opisanych w publikacjach Marrale i in. (2014) oraz Marini i in. (2017). Produkcja detektorów żelowych odbywała się w Laboratorium Badania Niskich Aktywności Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego z wykorzystaniem digestorium, płyty grzewczej, mieszadła magnetycznego oraz szkła laboratoryjnego.

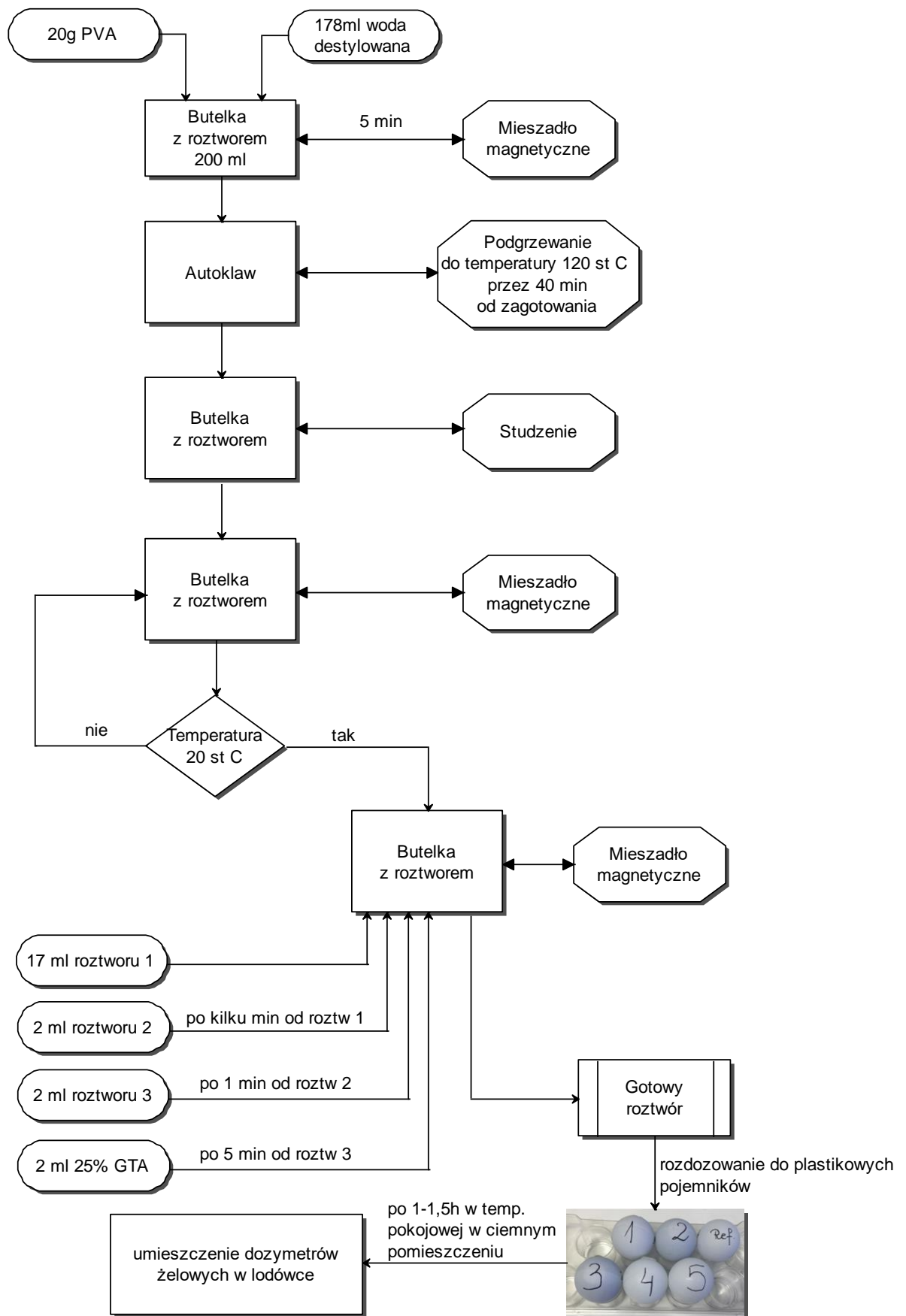
Przed przystąpieniem do produkcji żelu sporządzono trzy podstawowe roztwory, które posłużyły do produkcji kolejnych partii detektorów żelowych:

1. Roztwór 1: 2M kwas siarkowy przygotowany z 1.4 ml 96% kwasu siarkowego (VI) (H_2SO_4) firmy Sigma Aldrich uzupełniony do objętości 100 ml wodą destylowaną;

2. Roztwór 2: 1.96 g heksahydratu siarczanu amonowo-żelazowego (II) (ang. Ferrous Ammonium Sulfate Heksahydrate, FAS, $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) firmy Sigma-Aldrich + 2ml 96% kwasu siarkowego (VI) (H_2SO_4) firmy Sigma-Aldrich uzupełniony do objętości 100 ml wodą destylowaną;

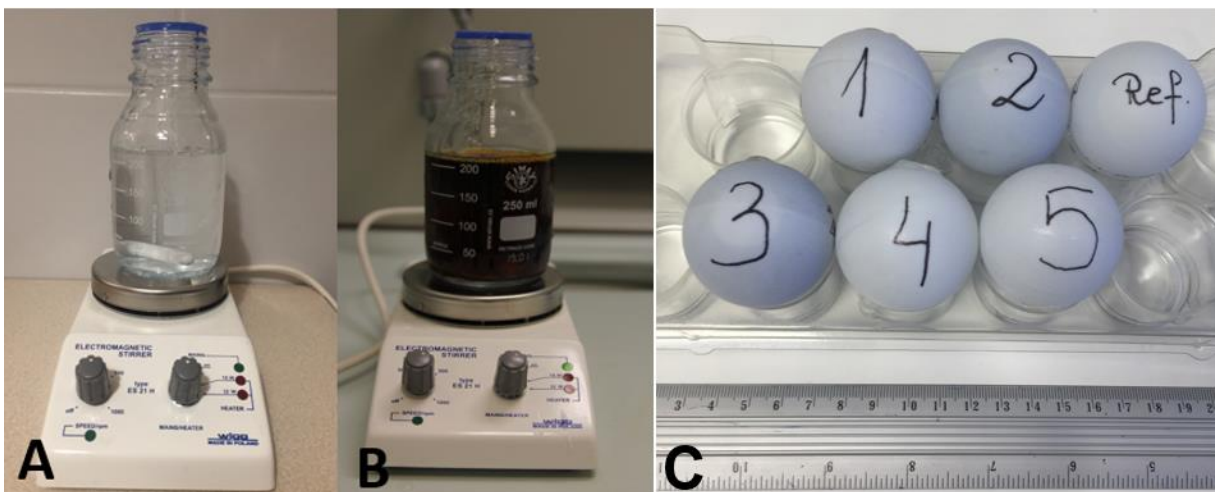
3. Roztwór 3: 0.6265g oranżu ksylenolowego (ang. Xylenol Orange-Sodium Salt, XO, $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Na}_4\text{O}_{13}\text{S}$) firmy Sigma-Aldrich uzupełniony do objętości 50 ml wodą destylowaną.

Na rysunku 32 przedstawiono schemat blokowy procesu produkcyjnego detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA.



Rysunek 32. Schemat blokowy procesu produkcyjnego detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA (źródło własne).

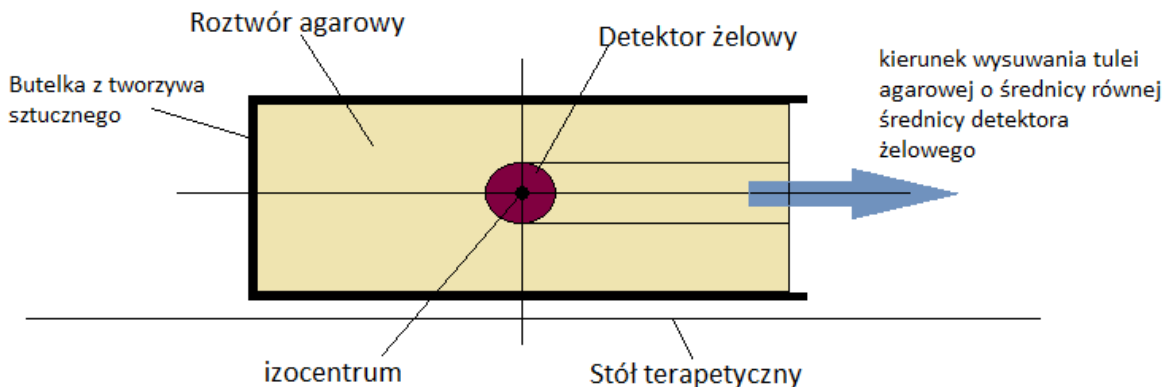
Tak sporządzonym żelem PVA–GTA wypełniono odpowiednio przygotowane kuliste pojemniki plastikowe o średnicy 3 cm. Przygotowane detektory pozostawiono 1.5 h w temperaturze pokojowej w zaciemnionym miejscu a następnie umieszczono je w lodówce aż do momentu napromieniania, w celu zminimalizowania możliwego utlenienia jonów żelaza Fe^{2+} wywołanego przez temperaturę lub światło. W jednej partii produkowano 6 sztuk detektorów żelowych. Na rysunku 33 przedstawiono butelkę żaroodporną z gotowym detektorem, bez (Rys. 33 A) oraz z (Rys. 33 B) XO, umieszczoną na mieszadle magnetycznym oraz 6 sztuk detektorów żelowych gotowych do napromieniania (Rys. 33 C).



Rysunek 33. Przygotowanie detektorów żelowych Fricke PVA-GTA. Butelka żaroodporna z gotowym detektorem A) bez oraz B) z dodatkiem XO, C) Detektory żelowe umieszczone w kulistych plastikowych pojemnikach (źródło własne).

3. Badanie zależności sygnału od dawki na akceleratorze liniowym i warunków optymalizacji detektorów żelowych

W celu zbadania odpowiedzi na dawkę promieniowania detektorów żelowych napromieniono partie detektorów odpowiednią dawką promieniowania. Wykonano dwa identyczne eksperymenty dla dwóch partii detektorów żelowych. W celu stworzenia bardzo zbliżonych warunków napromieniania badania wykonano przy użyciu fantomu składającego się z butelki ze sztucznego tworzywa wypełnionej roztworem agarowym z wydrążonym tunelem, gdzie wprowadzano detektor żelowy i zaciskano dokładnie tą samą tuleją wykonaną z roztworu agarowego (Rys. 34).



Rysunek 34. Schemat układu fantomu i detektora żelowego zastosowanego w czasie kalibracji detektorów żelowych z użyciem akceleratora liniowego (źródło własne).

Przed przystąpieniem do napromieniania:

1. Wykonano TK fantomu.
2. Przygotowano plan napromieniania, który składał się z czterech pól o wymiarze 10 cm x 10 cm o kącie gantry 0°, 90°, 180° oraz 270° tak, by w całej objętości fantomu (włączając detektor żelowy) dawka była jednorodna. Izocentrum planu leczenia znajdowało się każdorazowo w środku napromienianego detektora.

W tym celu przygotowano dwie partie detektorów żelowych. Po wykonaniu TK bez użycia detektora żelowego sporządzono plany napromieniania dla dawki kolejno: 6 Gy, 12 Gy, 18 Gy, 24 Gy oraz 30 Gy a następnie przystąpiono do napromieniania detektorów żelowych po odpowiednim wycentrowaniu fantomu (Rys. 34). Czas napromieniania danego detektora zależny był od dawki. Detektory zostały odczytane na RM w sekwencji T1 zależnej po czasie 60 min od napromieniania wraz z detektorem referencyjnym.

Z uwagi na fakt, iż dotychczasowe opisane w literaturze badania żeli dozymetrycznych Fricke gel PVA–GTA oparte były głównie na zastosowaniu wiązki fotonowej generowanej z akceleratora liniowego a w niniejszej rozprawie wykorzystywaną techniką do napromieniania jest LGK, dlatego też należało zbadać i opracować optymalne warunki pracy dla detektorów żelowych napromienianych techniką LGK. Oszacowano:

1. czynnik czasowy między napromienieniem detektorów żelowych a odczytem RM,
2. czułość detektorów pod względem dawki maksymalnej,
3. powtarzalność odczytu RM dla każdego badanego detektora względem detektora referencyjnego
4. wpływ czynnika chelatującego (XO) na średni sygnał RM napromienionego detektora żelowego.

Część opisanych poniżej pomiarów (1,3,4) została wykonana dla wyznaczonej wartości dawki 20 Gy w izodozie 100%. Dane literaturowe (Lanzzeri i in., 2019) wskazują na liniowość odpowiedzi detektorów żelowych w zakresie 0 – 30 Gy, jednak z uwagi na zastosowaną technikę SRS, która charakteryzuje się wysokim gradientem dawki bezpieczną dawką przypisaną wydaje się być dawka 20 Gy.

1. Pierwszym czynnikiem zbadanym był czas odstoju detektora po napromienianiu a odczytem RM. W tym celu napromieniono detektor niezblokowaną ekspozycją gdzie w każdym sektorze zastosowano kolimator 4 mm. Następnie dokonano odczytu RM sekwencją T1 zależną bezpośrednio po napromienianiu, po 1h, po 3h i po 8h od napromieniania dawką 20 Gy w izodozie 100%. W drugim eksperymencie czasowym napromieniono 5 detektorów jeden po drugim tą samą dawką (20 Gy w 100 %) i odczytano wszystkie detektory jednocześnie gdzie: 1-szy detektor odczytano po upływie 1h 45 min od jego napromieniania, 2-gi po 1h 19 min, 3-ci po 53min, 4-ty po 28 min natomiast 5-ty po 7 min.

2. Dobór odpowiedniej dawki maksymalnej tolerowanej przez detektor żelowy polegał na napromienianiu serii detektorów ekspozycją niezblokowaną, gdzie w każdym sektorze zastosowano kolimatory 16 mm a dawki wynosiły odpowiednio w 100% izodozie: 1 Gy, 6 Gy, 14 Gy, 20 Gy oraz 24 Gy. Odczyt RM wykonywano po 60 min po napromienianiu.

3. W celu oceny stałości sygnału RM wykonano napromienianie serii detektorów (5-ciu detektorów) identycznymi, niezblokowanymi ekspozycjami z kolimatorami 4 mm. Detektory odczytywano po ok. 50 min po napromienieniu. RM detektora wykonywano każdorazowo z detektorem referencyjnym.

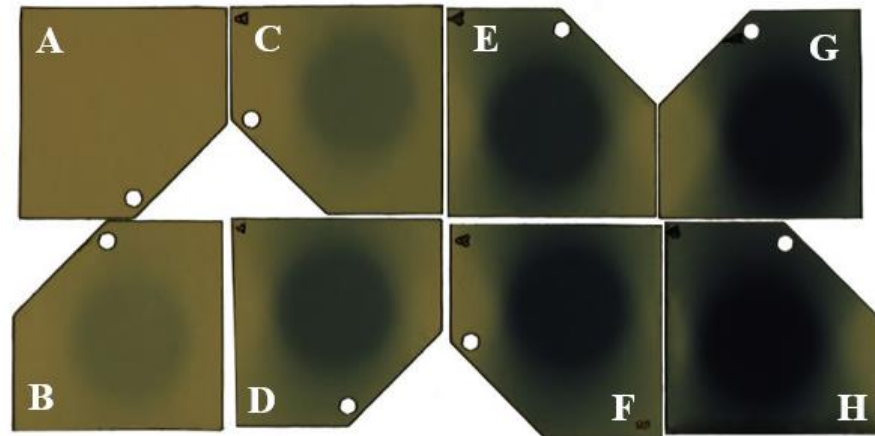
4. Przeprowadzony eksperyment z detektorami żelowymi polegał na ocenie konieczności lub braku użycia składnika chelatującego XO w produkcji detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA. Wykonano napromienienie serii detektorów używając zblokowanej ekspozycji oraz technik hybrydowych dla ekspozycji z kolimatorami 4mm. Czas odczytu RM po napromienianiu dla każdego detektora wynosił od 30 min do 60 min.

W czasie wykonywania wszystkich eksperymentów detektory żelowe, zarówno przed jak i po napromienianiu były przechowywane w lodówce.

4. Kalibracja filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I

Kalibrację filmów dozymetrycznych w niniejszej pracy przeprowadzono przy użyciu LGK PFX. W tym celu zastosowano fantom własny (Rys. 22) dedykowany do napromieniania filmów dozymetrycznych. Do kalibracji użyto pojedynczej, skolimowanej

ekspozycji promieniowania, gdzie dla każdego sektora użyto największego dostępnego kolimatora 16 mm (Chung i in., 2016, Najafi i in., 2017). Do kalibracji zastosowano 8 precyzyjnie wyciętych filmów o wymiarze 3 cm x 3 cm, które następnie napromieniono dawką w 100% izodozie kolejno: 0.5 Gy, 1 Gy, 3 Gy, 6 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 21 Gy oraz 0 Gy (referencyjny). Filmy umieszczano w fantomie własnym w płaszczyźnie X-Y (czyli płaszczyźnie czołowej) w środku bloczków homopolimerowych. Na rysunku 35 przedstawiono użyte filmy dozymetryczne do kalibracji.



Rysunek 35. Próbkki filmów do kalibracji po napromienieniu: A) 0 Gy, B) 0.5 Gy, C) 1 Gy, D) 3 Gy, E) 6 Gy, F) 10 Gy, G) 15 Gy, H) 21 Gy (źródło własne).

Odczyt filmów dokonano po 24 h od napromienienia. Skanowanie filmów kalibracyjnych wykonano zgodnie z zaleceniami (Lewis i in., 2012; Mathot i in., 2014). Odczyt filmów dokonano po 24 h od napromieniania. Filmy skanowane były z rozdzielczością 150 dpi z typem obrazu 48 bitowym, czyli aktywowane trzy kanały kolorów z typem 16 bitowym każdy oraz zapisane w formacie Tagged Image File Format (TIFF.) Kalibrację filmów EBT3 wykonano przy użyciu oprogramowania FilmQAPro 2016 Gafchromic™. FilmQA Pro (Ashland Inc.) to narzędzie służące do analizy ilościowej skanowanych filmów dozymetrycznych, ekstrakcji PV (ang. Pixel Values), konwersji PV do dawki i kompleksowej analizy dawki.

Cechą charakterystyczną oprogramowania jest możliwość wykorzystania wartości pikseli razem ze wszystkich kanałów barwnych w konstrukcji mapy dawek, dostarczając „skorygowane” mapy dawki kanału czerwonego, zielonego i niebieskiego do dalszej analizy. Ta metoda oceny jest nazywana „oceną potrójnego kanału” lub „oceną wielokanałową”. Według Micke'a i in. (2011) metoda ta pozwala na oddzielenie części sygnału zależnej i niezależnej od dawki, pochodzącej z różnych zakłóceń związanych z produkcją filmów (niejednorodność struktury), a także z artefaktów skanera (tj. szumów)

lub manipulacji filmem (tj. kurzu, odcisków palców). W praktyce metoda ta zmienia wartości dawek aż do momentu, w którym odpowiednie wartości pikseli zostaną najlepiej dopasowane dla wszystkich trzech kanałów barwnych. Ponieważ wartości dawek dla różnych skorygowanych kanałów powinny być w ścisłej zgodności, znaczne przesunięcia wskazują na niedopasowanie zeskanowanych filmów do danych kalibracyjnych. Korzystając z oprogramowania FilmQAPro konieczne było zdefiniowanie obszarów zainteresowania w izocentrum napromienionego obszaru znaną dawką. Średnie PV zostało wyznaczone dla wszystkich kanałów w obszarze zainteresowania o wymiarach 0.72 cm x 0.72 cm czyli powierzchni 0.52 cm² a funkcja kalibracji została autoamtycznie dopasowana do punktów kalibracji. Poniżej przedstawiono równanie zastosowanej funkcji:

$$PV(D) = a + \frac{b}{D-c}, \quad (8)$$

gdzie PV(D) dla wartość dawki w pikselach (zakres $0 \leq X \leq 1$) dla danego kanału (czerwonego, zielonego i niebieskiego) a D to wartość dawki (Gy); a,b i c są to parametry funkcji.

Wg badań Micke i in. (2011), funkcje wielomianowe nie są korzystne, dlatego zastosowano funkcje odwracalne (-log(PV(D))), których ekstrapolowane wartości są asymptotyczne do stałych, tj. funkcje „odwrotność liniowa koloru względem dawki”.

5. Docelowe pomiary detektorów żelowych i filmów dozymetrycznych z zastosowaniem LGK PFX.

Po wykonaniu testów służących optymalizacji warunków pracy detektorów żelowych i uzyskaniu zadawalającej powtarzalności, przystąpiono do ostatniej części badań eksperymentalnych. Celem tych pomiarów było zbadanie rozkładu dawki zblokowanych ekspozycji stosowanych w leczeniu TN. Z uwagi na tolerancję dawki detektorów żelowych do około 25 Gy oraz faktu, iż przedmiotem badań jest rozkład dawki przy zastosowaniu zblokowanych ekspozycji, do napromieniania detektorów zastosowano dawkę przypisaną 20 Gy w izodozie 100 %. Serię detektorów napromieniono używając zblokowanych ekspozycji oraz technik hybrydowych 9-ciu planów leczenia TN. W czasie wykonywania RM detektorów dołożono każdorazowo detektor referencyjny. Czas odczytu po napromienianiu dla każdego detektora wynosił około 1 h.

Kolejno wykonane pomiary dwoma metodami porównano z rozkładami dawek obliczonymi w SPL.

4.2 Analizowane plany leczenia

Wybór grupy pacjentów

W celu zbadania rozkładu dawki zblokowanej ekspozycji promieniowania zastosowanej w czasie leczenia TN z użyciem techniki LGK dokonano analizy 9 planów leczenia, jakie zostały wdrożone do leczenia w Exira Gamma Knife w Katowicach od 2016 r. do 2019 r. Średnia wieku leczonych pacjentów w dniu terapii wynosiła 65,2 lat (35-79 lat). Wszystkie 9-ciu planów leczenia TN zostało wybranych pod kątem konieczności zastosowania zblokowanej ekspozycji lub techniki hybrydowej z uwagi na ułożenie nerwu trójdzielnego względem pnia mózgu.

Przygotowanie planu leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego, TN.

W Exira Gamma Knife w Katowicach przyjęto metodę leczenia TN, w której izocentrum leczenia stanowi punkt zlokalizowany w nerwie trójdzielnym w odległości 7.5 mm od pnia mózgu we wszystkich trzech płaszczyznach anatomicznych (strzałkowej, czołowej oraz poprzecznej). Przed przystąpieniem do wykonania planu leczenia, poza wcześniej opisanymi procedurami założenia ramy stereotaktycznej, wykonania odpowiednich badań diagnostycznych oraz zdefiniowania obrazów do przestrzeni stereotaktycznej oraz obrysów narządów krytycznych tj. pnia mózgu, nerwu trójdzielnego oraz soczewek, konieczne jest wybranie i dopasowanie odpowiednich wymiarów siatki obliczeniowej. Do obliczenia dawki w systemie planowania leczenia GammaPlan 10.1.1 zastosowano algorytm TMR10.

Walidację metody wykonano wykorzystując użyte wcześniej konfiguracje zblokowanych ekspozycji wraz z uwzględnieniem, w przypadku zastosowania techniki hybrydowej, wagi danych ekspozycji. Przeprowadzono pomiary z użyciem filmów dozymetrycznych oraz detektorów żelowych wraz z dedykowanymi fantomami własnymi.

Analiza rozkładów dawek z 9 planów leczenia.

Przygotowane plany leczenia zweryfikowano pod względem wybranych objętości i kształtów rozkładów dawek. Wykonano następujące czynności:

1. Wykreślono rozkłady dawek oraz histogramy dawka-objętość.
2. Zbadano podobieństwa i różnice w uzyskanych parametrach statystycznych rozkładów dawek dla obszaru zainteresowania oraz wybranych narządów krytycznych (wartości maksymalnej, minimalnej oraz średniej i mediany dawki w narządzie).

3. Zweryfikowano objętość izodozy 80% w zależności od zastosowanej konfiguracji blokowania ekspozycji promieniowania.
4. Porównano rozkład dawki SPL z otrzymanymi rozkładami dawki dla poszczególnych detektorów. W tym celu oceniono współczynnik γ oraz użyto niezależnego narzędzia MuCheck.

Obliczenie współczynnika γ .

Po wykonaniu analizy porównawczej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych zastosowano metodę gamma zaproponowaną przez Low i in. (1998), weryfikowaną później przez wiele grup badawczych (Low i in., 2003; Bak i in., 2012; Depuydt i in., 2002).

Funkcja mapy gamma γ_{norm} może być zdefiniowana przez dwa kryteria: różnicową dawkę oraz odległość. Dawka różnicowa ΔD_{norm} jest określona poniższym wzorem:

$$\Delta D_{norm} = \frac{|D_{dose} - D_{plan}|}{D_{ref} \varepsilon_{dose}}, \quad (9)$$

gdzie D_{ref} to dawka referencyjna równa maksymalnej dawce planu leczenia, D_{plan} określa planowaną dawkę lokalną, D_{dose} to dawka wyszukana na mapie dawek. Znormalizowana różnicowa odległość określona jest poniższym wzorem:

$$\Delta L_{norm} = \frac{|L_{plan} - L_{dose}\{\Delta D_{norm} \leq 1\}|}{\varepsilon_{dist}}, \quad (10)$$

gdzie L jest lokalizacją na określonym obrazie więc L_{plan} oznacza planowaną lokalizację lokalną, L_{dose} lokalizacja wyszukana na mapie dawek. Określenie ΔL wymaga wyszukania miejsca na mapie dawek L_{dose} , gdzie dawka różnicowa jest wystarczająco mała. Funkcja mapy gamma może być obliczana dla dowolnej pary $(\varepsilon_{dose}, \varepsilon_{dist})$ znanej również jako "kryterium γ ". Tolerancja ε_{dose} podawana jest w %, a odległość ε_{dist} w mm. Lokalizacja planu przechodzi test, gdy:

$$\gamma_{norm} \leq 1. \quad (11)$$

Znormalizowana funkcja mapy gamma określona jest zatem wzorem:

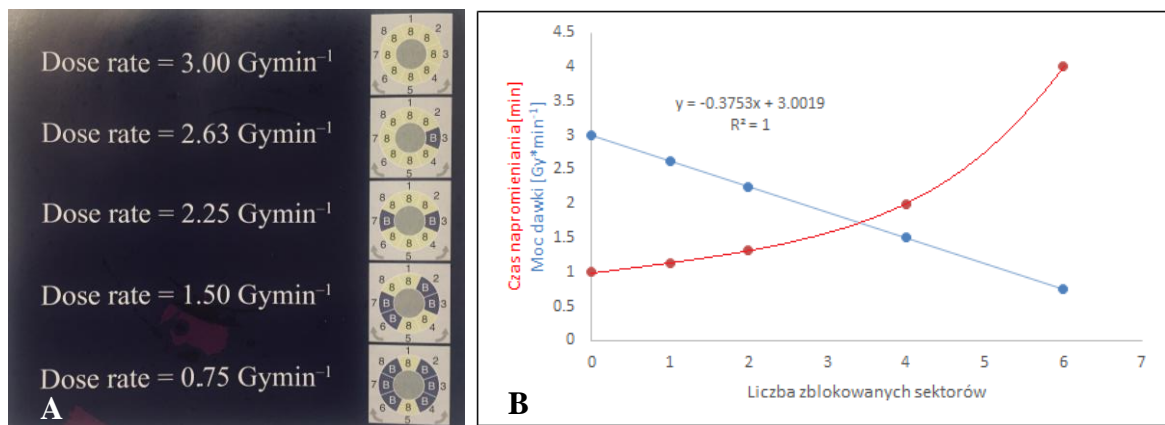
$$\gamma_{norm} = \sqrt{\Delta D_{norm}^2(L_{dose}) + \Delta L_{norm}^2}. \quad (12)$$

W czasie analizy współczynnika γ_{norm} w niniejszej pracy założono, że odpowiednie punkty dwóch rozkładów dawki: rozkładu zmierzonego (uzyskanego przy pomocy napromienionych filmów dozymetrycznych w fantomie) oraz planu leczenia mogą różnić się od siebie, co do wartości dawki nie więcej niż 2% i mogą być przesunięte względem

siebie nie więcej niż 1 mm (Sankar i in., 2006). Należy ustalić minimalną ilość punktów porównywanych z całego rozkładu dawki, które spełniają kryteria akceptacji. W praktyce klinicznej przyjmuje się, że dla planów leczenia technikami stereotaktycznymi zmierzone i obliczone rozkłady dawki są zgodne gdy warunek $\gamma \leq 1$ jest spełniony dla co najmniej 95% punktów z porównywanego obszaru. Obszary niezgodności (punkty gdzie $\gamma > 1$) są wyraźnie oznaczone.

9 planów leczenia przygotowanych w LGP.

Przygotowane plany leczenia różniły się nie tylko pod względem zastosowanych konfiguracji zblokowanych sektorów ekspozycji ale i szeregiem precyzyjnie dobranych parametrów planu leczenia. Z badań Giller i in. (2009) wynika, że im większa ilość zastosowanych zblokowanych sektorów w ekspozycji tym czas napromienia jest dłuższy dla tej samej dawki. Jest to związane z tym, że blokując ekspozycję zmniejsza się liczba źródeł dostarczających promieniowanie, więc moc dawki (ang. Dose Rate) maleje (Rys. 36 A, B) (Giller i in., 2009). Według tych badań czas napromieniania wzrasta logarytmicznie wraz ze wzrostem liczby zblokowanych sektorów (Rys. 36 B). Przykładowo, czas napromieniania pojedynczą ekspozycją bez blokowania sektorów wynosi 1 min, natomiast przy zastosowaniu ekspozycji zblokowanej w sześciu sektorach czas napromieniania wynosi 4 min dla tej samej dawki w obu przypadkach.



Rysunek 36. A) Zależność mocy dawki od liczby zblokowanych sektorów ekspozycji (Giller i in., 2009), B) Wykres zależności czasu napromieniania (kolor czerwony) i mocy dawki (kolor niebieski) względem liczby zblokowanych sektorów dla pojedynczej ekspozycji (źródło własne).

W Tabeli 2 przedstawiono zestawienie wybranych parametrów zastosowanych dla 9 planów leczenia dla fantomu własnego z użyciem filmów dozymetrycznych:

- Liczbę zastosowanych ekspozycji. Dla planów 2, 3, 5, 6 oraz 8 zastosowano dwie ekspozycje gdzie izocentrum dla danych dwóch ekspozycji było takie samo.

- Współrzędne izocentrum w przestrzeni stereotaktycznej danych ekspozycji.
- Wymiary siatki obliczeniowej. Dla każdego planu zastosowano ten sam wymiar 1,4 mm x 1,4mm x 1,4 mm. Jest to optymalny wymiar stosowany w czasie tworzenia planów leczenia TN.
- Czas realizacji danej ekspozycji. Dla planów leczenia, gdzie zastosowano 2 ekspozycje odnotowano czas dla każdej ekspozycji. Czas ekspozycji zależy od ilości zblokowanych sektorów w ekspozycji oraz ich wagi.
- Kolimacja. W tej kolumnie określono w układzie ośmiosektorowym sektory 1-8 i zastosowane w nich kolimatory (4 lub B).
- Waga wiązki. W tej kolumnie określono wagę dla danej ekspozycji. To wielkość niemianowana. Stosuje się ją, gdy do napromieniania używane jest więcej niż jedna ekspozycja promieniowania, w celu uzyskania pożądanego rozkładu dawki w zaplanowanym obszarze. Charakteryzuje ona wpływ danej ekspozycji w planie leczenia.

Tabela 2. Zestawienie wybranych parametrów 9 planów leczenia dla fantomu własnego z użyciem filmów dozymetrycznych.

Nr planu leczenia	Liczba ekspozycji	Współrzędne ekspozycji w przestrzeni stereotaktycznej*			Wymiary siatki obliczeniowej [mm]	Czas napromieniania [min]		Kolimacja [sektory 1-8]	Waga wiązki	
		X	Y	Z		1	2		1	2
1	1	98.5	95.0	79.9	1.4	24.73	-	4 4 B B 4 4 4 B	1.00	-
2	2	98.1	94.3	80.0	1.4	19.24	3.60	4 4 B B 4 4 4 B 4 4 4 4 4 4 4 4	1.00	0.3
3	2	98.5	95.0	79.9	1.4	10.35	12.57	4 4 4 4 4 4 B B 4 4 B B 4 4 B 4	1.00	1.00
4	1	98.5	95.0	79.9	1.4	22.82	-	4 4 B 4 4 4 4 B	1.00	-
5	2	98.5	95.0	79.9	1.4	13.75	3.60	4 4 4 B 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4	1.00	0.3
6	2	98.5	95.0	79.9	1.4	8.86	8.83	4 4 4 4 4 B 4 4 4 B 4 4 4 4 4 4	1.00	1.00
7	1	98.5	95.0	79.9	1.4	31.23	-	4 4 B B 4 4 B B	1.00	-
8	2	98.5	95.0	79.9	1.4	13.64	6.86	4 4 4 4 4 4 B B 4 4 B B 4 4 4 4	1.00	1.00
9	1	98.5	95.0	79.9	1.4	15.41	-	4 4 4 4 4 4 4 4	1.00	-

*wybrane parametry dla planów leczenia zrealizowanych dla detektorów żelowych różnią się nieznacznie współrzędnymi ekspozycji w przestrzeni stereotaktycznej od planów z użyciem filmów dozymetrycznych.

W praktyce, dla każdego planu leczenia zostaje dodany dodatkowo automatycznie czas około 1.5 min. Jest to czas potrzebny na wjazd stołu terapeutycznego do zadanej pozycji terapeutycznej. W tym czasie wszystkie źródła ustawione są w pozycji zblokowanej, czyli pomiędzy kanałem kolimacyjnym 4 mm i 16 mm.

Dla planu 1 wykonano drugi plan (Plan 2) z zastosowaniem techniki hybrydowej i użyciem dodatkowej niezblokowanej ekspozycji z zastosowaniem niższego wagowania

ekspozycji w celu zachowania dopuszczalnych dawek granicznych dla sąsiednich zdrowych tkanek. Na podstawie planu 7 opracowano plan 8 z zastosowaniem techniki hybrydowej dla dwóch ekspozycji, gdzie każda z zastosowaniem blokowanych dwóch sektorów i tej samej wadze. Plan 3, 5 oraz 6 to plany, które wykonane zostały z zastosowaniem techniki hybrydowej. Plan 4 oraz 9 są najczęściej stosowaną ekspozycją wśród wszystkich planów leczenia TN.

W tabelach nr 3, 4 zestawiono parametry dla planów leczenia obliczonych w SPL dla danego pacjenta. Tabela 3 przedstawia wartości dawek: maksymalnej, minimalnej, średniej, odchylenie standardowe dawki (SD) oraz dawkę integralną dla obszaru napromienianego (nerw trójdzielny) oraz objętość nerwu trójdzielnego dla 9-ciu planów leczenia z SPL. We wszystkich planach dawka średnia w objętości nerwu trójdzielnego wynosiła średnio 43.27 ± 1.87 Gy.

Tabela 3. Wartości obliczonej dawki maksymalnej, minimalnej, średniej i dawki integralnej dla nerwu trójdzielnego 9 planów leczenia w SPL.

Nr planu leczenia	Objętość nerwu trójdzielnego [cm ³]	Dawka max. [Gy]	Dawka min. [Gy]	Dawka śr. w obj. nerwu [Gy]	SD [Gy]	Dawka integralna [mJ]
1	0.084	84.6	6.1	44.0	26.4	3.7
2	0.084	84.8	5.6	43.4	26.7	3.6
3	0.074	79.8	5.9	38.4	23.7	2.9
4	0.088	85.0	5.6	45.8	26.0	4.0
5	0.090	85.2	5.8	45.4	24.9	4.1
6	0.125	84.9	4.0	42.8	25.0	5.3
7	0.076	84.8	8.8	43.4	26.4	3.3
8	0.076	85.1	6.3	40.2	27.5	3.0
9	0.079	84.7	4.6	46.1	26.4	3.7

*dla planów leczenia gdzie brak targetu (obszaru, który należy pokryć zadaną dawką) wyznaczenie parametrów selektywności oraz pokrycia są bezzasadne.

Średnia wartość dawki maksymalnej sporządzonych planów leczenia wynosiła $84,32 \pm 1,00$ Gy, natomiast dawki minimalnej $5,86 \pm 0,82$ Gy. Wartość średnia dawki integralnej dla 9-ciu analizowanych planów leczenia wynosiła $3,73 \pm 0,49$ mJ. Dla planu leczenia nr 7 wartość dawki minimalnej była najwyższa i wynosiła 8.8 Gy, natomiast najniższa była dla planu 6. W Tabeli 4 zestawiono istotne parametry, które brane są szczególne pod uwagę w czasie akceptacji planu leczenia TN. Definicja poszczególnych parametrów została przedstawiona w podrozdziale 1.2.3 niniejszej pracy.

Tabela 4. Wybrane parametry istotne w czasie akceptacji planu leczenia TN wraz z uwzględnieniem narządów krytycznych.

Nr planu leczenia	V12Gy [cm ³]	V90% [cm ³]	V80% [cm ³]
1	0.734	0.014	0.028
2	0.693	0.013	0.027
3	0.579	0.017	0.027
4	0.669	0.013	0.027
5	0.642	0.024	0.027
6	0.624	0.014	0.027
7	0.728	0.014	0.030
8	0.622	0.012	0.027
9	0.614	0.014	0.026

Najniższe wartość objętości izodozy 80% odnotowano dla planu 3 oraz 5, natomiast najwyższą dla planu 6. W każdym z tych planów zastosowano technikę dwóch różnych ekspozycji (hybrydowej) o takim samym izocentrum. W czasie planowania leczenia TN zwraca się szczególną uwagę na zakres objętości izodozy 80% planu leczenia by nie wychodziła poza obszar nerwu trójdzielnego. Istotnym parametrem jest objętość izodozy 12Gy, która ułatwia przejście kontroli nad dawką maksymalną jaką dopuszcza się dla pnia mózgu w czasie leczenia TN. Objętość izodozy 90% jest parametrem drugorzędym, który można być pomocą w czasie doboru odpowiedniej dawki przypisanej w czasie leczenia TN.

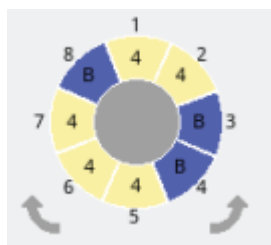
Jednym z najważniejszych narządów krytycznych w czasie planowania leczenia jest pień mózgu. W Tabeli 5 przedstawiono objętość tego narządu, wartość dawki maksymalnej, minimalnej oraz średniej a także odchylenie standardowe.

Tabela 5. Zestawienie wyznaczonych parametrów: objętości pnia mózgu, dawki maksymalnej w pniu mózgu oraz objętości dawki 12 Gy w pniu mózgu.

Nr planu leczenia	Objętość pnia mózgu [cm ³]	Dawka max. [Gy]	Obj. dawki 12Gy [Gy]
1	8.301	14.6	0.003
2	8.301	14.2	0.003
3	10.844	15.1	0.007
4	11.751	14.6	0.004
5	11.175	14.4	0.005
6	13.716	13.9	0.003
7	12.177	11.5	0.000
8	12.177	14.1	0.001
9	10.596	13.3	0.001

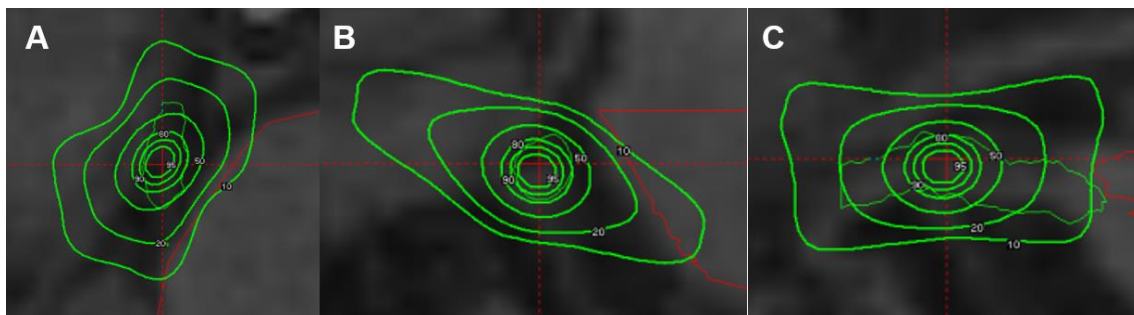
Średnia wartość dawki maksymalnej dla pnia mózgu ze wszystkich planów leczenia wynosiła 13.97 ± 0.71 Gy. Z uwagi na ograniczenia metod badawczych zarówno stosowanych detektorów żelowych jak i filmów dozymetrycznych analizowano rozkłady izodoz (ich objętości, kształt) w stosunku do dawki 20 Gy przypisanej izodozie 100%.

Na rysunku 37 przedstawiono przykładowe ustawienie kolimatorów w SPL GammaPlan dla zablokowanej ekspozycji promieniowania zastosowanej w Planie 1. Żółty kolor sektora oznacza zastosowanie w tym sektorze wszystkich 24 źródeł dla kolimatora 4 mm (sektor 1, 2, 5, 6, 7), natomiast niebieski kolor sektora oznacza całkowite zablokowanie wszystkich źródeł Co-60 w danym sektorze, czyli umieszczenie źródeł pomiędzy kolimatorem 4 mm a 8 mm. Zapis konfiguracji kolimatorów w danym sektorze dla ekspozycji zaprezentowanej na Rysunku 37 można zapisać jako: 44BB444B.



Rysunek 37. Graficzne przedstawienie układu ośmiosektorowego Gamma Knife Perfexion z zastosowaniem zablokowanej ekspozycji promieniowania (źródło własne).

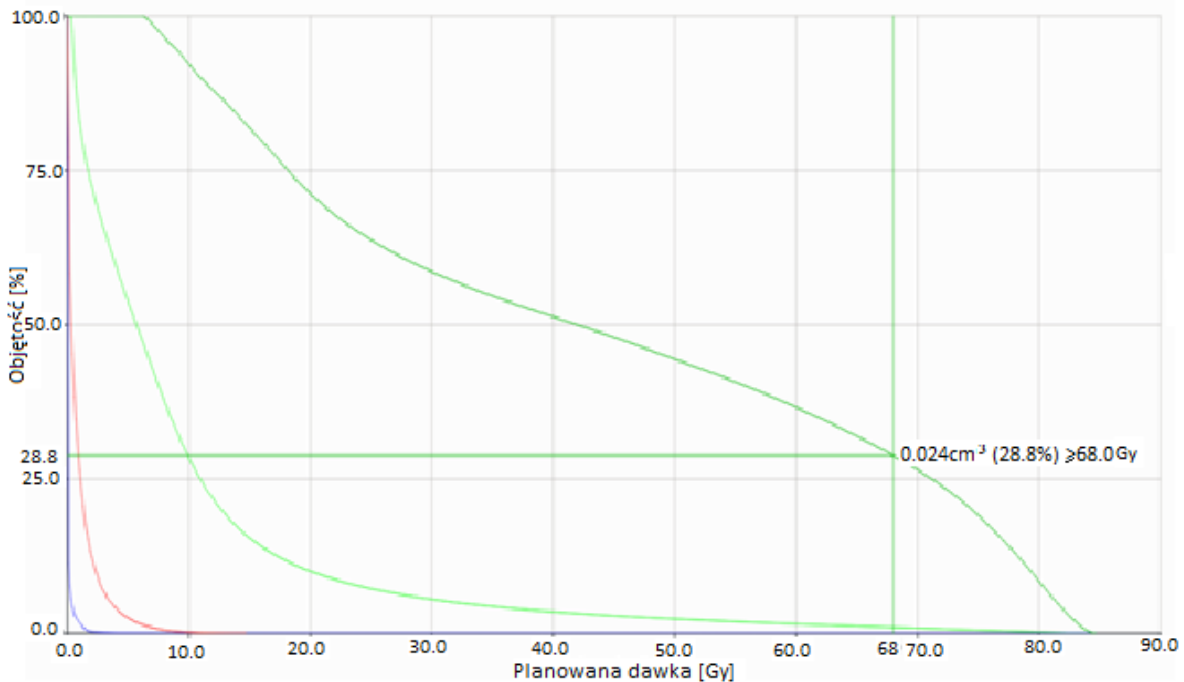
Na rysunku 38 przedstawiono rozkład izodoz 95%, 90%, 80%, 50%, 20% oraz 10% w poszczególnych płaszczyznach przekroju ciała: A) Płaszczyzna poprzeczna, B) Płaszczyzna czołowa, C) Płaszczyzna strzałkowa, dla Planu 1 uzyskane za pomocą obliczeń przeprowadzonych w SPL GammaPlan dla konfiguracji ekspozycji przedstawionej na Rysunku 37.



Rysunek 38. Rozkład izodoz 95%, 90%, 80%, 50%, 20% oraz 10% (zielone linie) dla poszczególnych płaszczyzn przekroju ciała: płaszczyzna A) poprzeczna, B) czołowa, C) strzałkowa. Czerwona linia określa obszar pnia mózgu (źródło własne).

Na rysunku 39 przedstawiono DVH (ang. Dose-Volume Histogram) dla Planu 1. Poszczególne linie histogramu przedstawiają określony narząd krytyczny oraz targetu.

W przypadku leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego targetem jest nerw trójdzielnego a konkretnie punkt zlokalizowany w obszarze nerwu trójdzielnego w odległości 7.5 mm od wejścia do pnia mózgu. Kolorem ciemno zielonym oznaczono na DVH nerw trójdzielną. Na DVH oznaczono punkt określający 80% dawki całkowitej, czyli 68 Gy, która obejmuje 28.8% objętości nerwu trójdzielnego.



Rysunek 39. DVH planu 1 (źródło własne).

W załączniku nr 2 przedstawiono rozkłady izodoz dla wszystkich trzech płaszczyzn przekroju ciała oraz DVH pozostałych 8 planów leczenia analizowanych w niniejszej rozprawie, które zostały wyznaczone w SPL GammaPlan.

5. WYNIKI

5.1 Badanie optymalnych warunków pracy detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA

Napromieniane w LGK detektory żelowe zostały odczytane przy pomocy RM w sekwencji T1 zależnej.

Analizując kolejne detektory wyznaczono niepewność wartości danego sygnału. W analizie uwzględniono obszar w RM w części środkowej napromienionego detektora (ok. 1.4 cm³). W tym obszarze wyznaczono ilość pikseli N, wartość sygnału w pikselu S_i oraz średnią wartość sygnału \bar{S} dla wszystkich pixeli. Stosując wzór na odchylenie standardowe:

$$\sigma_S = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (S_i - \bar{S})^2}, \quad (13)$$

gdzie $\bar{S} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i$, wyznaczono σ dla każdego odczytu $\bar{S} \pm \sigma$ (lub $S_{\max} \pm \sigma$).

Identycznie postępowano w przypadku detektorów nienapromienionych, czyli referencyjnych, znajdujących się zawsze po jednym w każdej napromienianej partii detektorów. Ponadto, analizowano obszary nienapromienione, symulujące tkankę mózgową leżące poza detektorem (fantom wodny lub agarowy). Obliczone dla takich obrazów $\sigma_{t\lambda}$ traktowane było jako rozrzut wyników RM tła. Oszcowano, że $\sigma_{t\lambda}$ waha się w granicach ok. 5% mierzonej wartości.

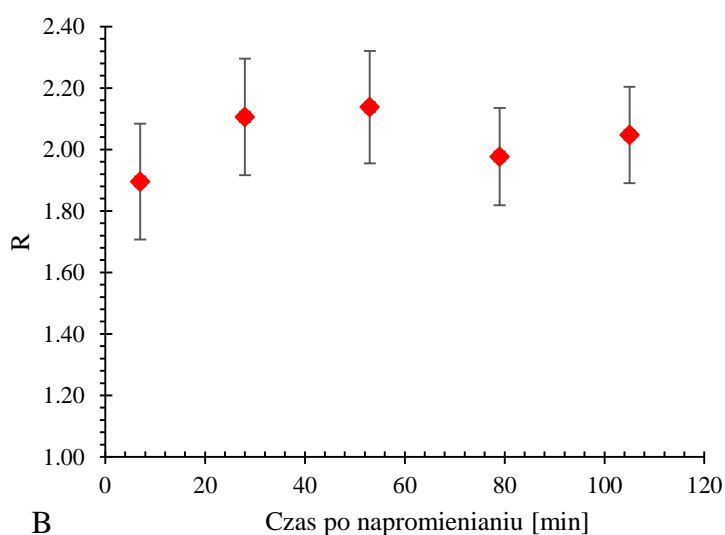
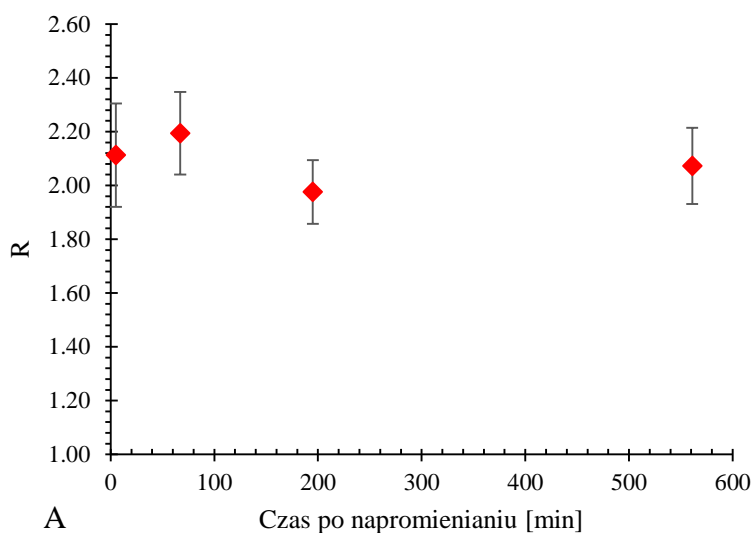
W przypadku przedstawienia stosunku R sygnału RM średniego (lub maksymalnego) do sygnału tła, σ_R jest niepewnością pomiarową określoną jako:

$$\sigma_R = R \sqrt{\left(\frac{\sigma_S}{S}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{S_T}}{S_T}\right)^2}, \quad (14)$$

gdzie $R=S/S_T$ a S i S_T oznaczają odpowiednio wartości analizowanego sygnału RM: średniego, (maksymalnego) (S) oraz tła (S_T) a σ_S i σ_{S_T} oznaczają ich niepewności pomiarowe.

1. Czas odstoju detektora po napromienianiu.

Na rysunku 40 A, B przedstawiono wykresy zależności średniego sygnału RM od czasu po napromienianiu dla A) jednego oraz B) 5-ciu detektorów napromienionych pojedynczą ekspozycją promieniowania, dawką 20 Gy w izodozie 100% z zastosowaniem 4 mm w każdym sektorze. Kolimator 4 mm jest najmniejszym kolimatorem dostępnym w LGK i dlatego stosowany w leczeniu TN.



Rysunek 40. A) Wykres zależności stosunku średniego sygnału RM do tła, R , w zależności od czasu po napromienianiu detektora oraz B) wykres zależności stosunku średniego sygnału RM do tła, R , względem czasu po napromienianiu 5-ciu detektorów (źródło własne).

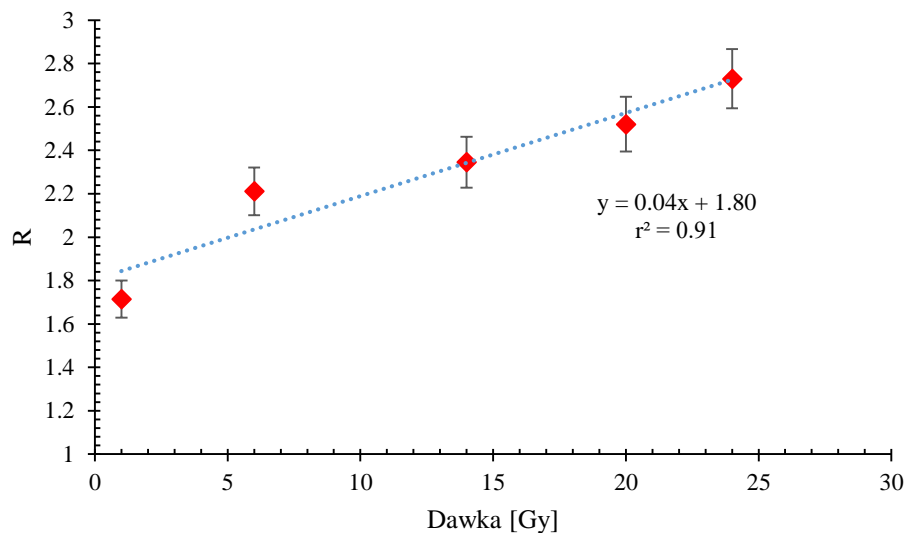
Analizując przeprowadzony eksperyment (Rys. 40 A) widać, że otrzymany sygnał RM w granicy błędu pomiarowego nie ma różnicy aż do czasu 60 min. Nie zaobserwowano istotnego spadku sygnału do kilku godzin po napromienianiu detektorów, co potwierdza literatura (Collura i in., 2017).

W drugim eksperymencie czasowym (Rys. 40 B) przeanalizowano średni sygnał RM 5-ciu detektorów, gdzie czas odczytu kolejnego detektora mieścił się w przedziale czasowym od 7 min do 1h 45min. Nieznacznie silniejszy sygnał średni RM otrzymano dla czasu w zakresie od 30 – 60 min od napromieniania, chociaż w granicy niepewności pomiarowych nie powinno się brać tego pod uwagę. Nie mniej jednak, dalsze eksperymenty

uwzględniały doniesienia literaturowe i powyższe wyniki i odczyty detektorów wykonywane były w odstępie ok 1-2 h od napromieniania.

2. Czulość detektora na dawkę promieniowania

Kolejno, w celu doboru odpowiedniej dawki maksymalnej dla produkowanych detektorów wykonano napromienianie serii detektorów ekspozycją niezblokowaną, gdzie w każdym sektorze zastosowano największy kolimator 16 mm, w celu określenia możliwie dokładnie obszaru zadanej dawki. Dla kolimatorów 4 mm określenie obszaru zadanej dawki w izodozie 100 % byłoby obarczone dużo większym błędem pomiarowym. Zastosowano dawki odpowiednio w 100 % izodozie: 1 Gy, 6 Gy, 14 Gy, 20 Gy oraz 24 Gy. Odczyt RM wykonywano po 60 min od napromieniania dla każdego detektora osobno. Na rysunku 41 przedstawiono zależność stosunku maksymalnego sygnału RM i tła względem dawki.

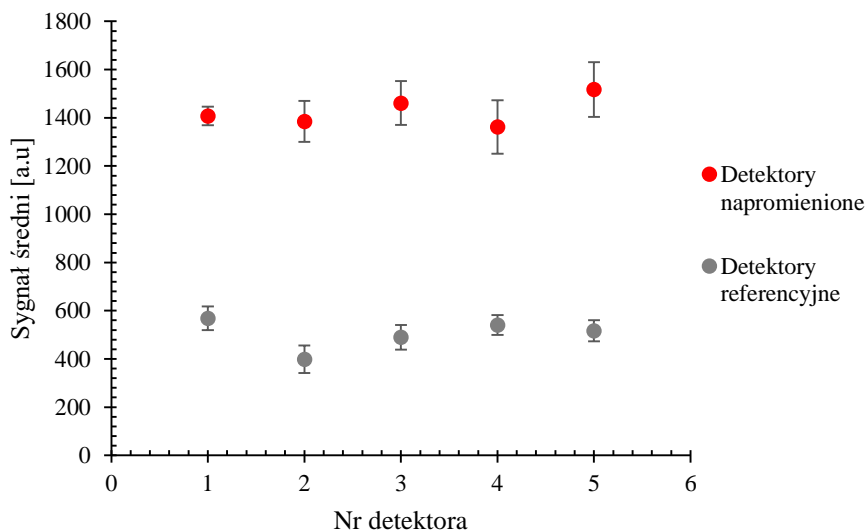


Rysunek 41. Wykres zależności stosunku maksymalnego sygnału RM detektorów po napromienianiu i tła w zależności od dawki (źródło własne).

Analizując Rysunek 41 można stwierdzić, iż otrzymany sygnał maksymalny rośnie względem dawki. Dopasowano funkcję liniową, która wynosi: $y=0.04x+1.80$. Dokładność dopasowania prostej do otrzymanych wyników wynosi $r^2=0.91$, co świadczy o wysokiej zgodności otrzymanych wartości względem dopasowanej prostej. Przeprowadzone badania w zakresie czulości detektorów żelowych na dawkę promieniowania oparto na badaniach Lanzzerii i in. (2019), gdzie zakres analizowanej dawki wynosił 0-30 Gy. Na podstawie tych badań stwierdza się, że czulość detektora żelowego na dawkę >25 Gy jest niepewna. Stąd w niniejszych badaniach zbadano czulość wyprodukowanych detektorów w zakresie 0 – 25 Gy.

3. Ocena stałości sygnału RM detektora po napromienianiu względem detektora referencyjnego

W celu oceny stałości sygnału RM wykonano napromienianie serii detektorów (5 detektorów) identycznymi, niezablokowanymi ekspozycjami z kolimatorami 4 mm. Detektory odczytywano po ok. 50 min po napromienieniu. RM detektora wykonywano każdorazowo z detektorem referencyjnym. Rysunek 42 przedstawia zależność średniego sygnału RM dla detektorów napromienionych i referencyjnych.



Rysunek 42. Wykres zależności średniego sygnału RM względem analizowanego detektora napromienionego (kolor czerwony) oraz referencyjnego (kolor szary) (źródło własne).

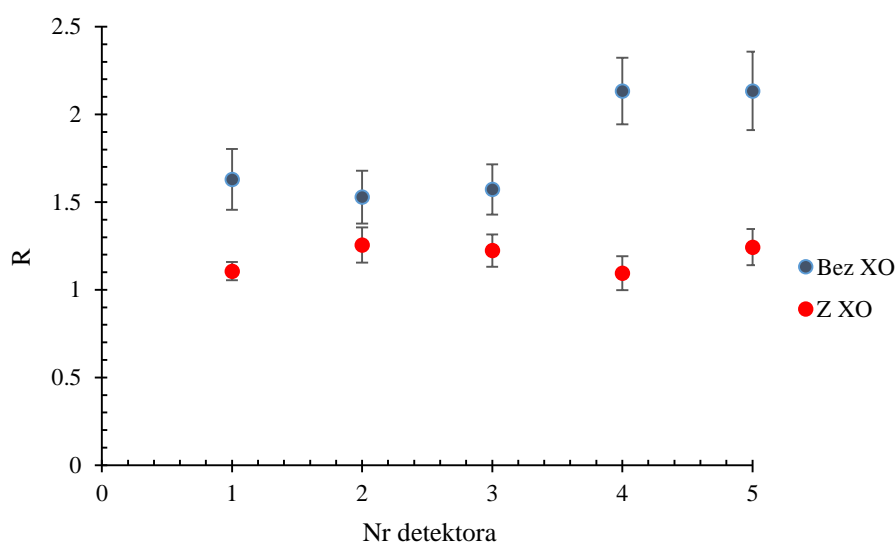
Na podstawie analizowanej zależności z rysunku 42 można stwierdzić, iż otrzymany sygnał z detektora referencyjnego jest zdecydowanie niższy od detektora napromienianego. Średnia różnica otrzymanego sygnału średniego detektora napromienionego wynosi 923.8 ± 74.7 a.u a średni stosunek otrzymanych sygnałów wynosi 2.9 ± 0.3 . Sygnał średni dla detektora referencyjnego, który był odczytywany za każdym razem wraz z kolejnym napromienionym detektorem danej serii, nie jest stały. Otrzymany sygnał średni dla detektora referencyjnego jak i napromienionych był za każdy razem inny, co oznacza, że odczyt RM jest względny, niepowtarzalny. Dlatego w czasie dalszych badań obrazowanie napromienionego detektora wykonywano każdorazowo wraz z detektorem referencyjnym.

W załączniku 1 przedstawiono liczbowo otrzymane wyniki sygnału dla detektorów napromienionych ekspozycją z zastosowaniem kolimatora 4 mm a odczyt detektorów następował ok. 50 min po jego napromienianiu. Przedstawiono wartości mediany, średniej

i jej odchylenie standardowe, wartość maksymalną oraz minimalną otrzymaną z analizy środkowej części obszaru detektora ok. 1.4 cm³.

4. Wpływ XO na sygnał RM

W celu oceny wpływu użycia lub braku środka chelatującego XO w produkcji detektorów żelowych Fricke PVA-GTA na sygnał RM, wykonano napromienienie serii 6-ciu detektorów używając zblokowanej ekspozycji oraz technik hybrydowych dla ekspozycji z kolimatorem 4 mm. Czas odczytu RM po napromienianiu dla każdego detektora wynosił od 30 min do 60 min. Wykres 44 przedstawia zależność stosunku średniego sygnału RM i referencyjnego dla detektorów z oraz bez XO.



Rysunek 43. Zależność stosunku średniego sygnału RM i referencyjnego dla detektorów z XO (kolor czerwony) oraz bez XO (kolor niebieski) (źródło własne).

Analizując wykres na rysunku 43 można stwierdzić, iż detektor żelowy bez zastosowania środka chelatującego XO posiada wyższy sygnał w porównaniu z sygnałem uzyskanym, w tych samych warunkach dla detektora z XO. Zakres rozrzutu otrzymanych wyników dla detektorów bez XO wynosi 1.5÷2.1, natomiast dla detektorów z XO zakres ten wynosi 1.10÷1.25. Mimo występującego wyższego sygnału dla detektorów bez XO, sygnał otrzymany dla detektorów z XO jest bardziej stabilny (dla detektorów bez XO występuje większy rozrzut wyników a wyniki obarczone są większym błędem pomiarowym).

Na podstawie powyżej przeprowadzonych testów określono następujące warunki pracy z detektorem żelowym Fricke gel PVA – GTA w badaniach docelowych:

- Czas odczytu detektora po napromienianiu wynosi 50-60 min.

- Zastosowano dawkę 20 Gy w izodozie 100%.
- Odczyt RM detektora napromienionego wykonywano zawsze z zastosowaniem detektora referencyjnego.
- Zastosowano składnik chelatujący XO w produkcji detektorów żelowych Fricke gel PVA-GTA.

5.2 Kalibracja detektorów promieniowania

Poniżej przedstawione zostały wyniki kalibracji filmów dozymetrycznych EBT3 Ballcube I oraz detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA.

5.2.1 Kalibracja filmów dozymetrycznych EBT3 Ballcube I

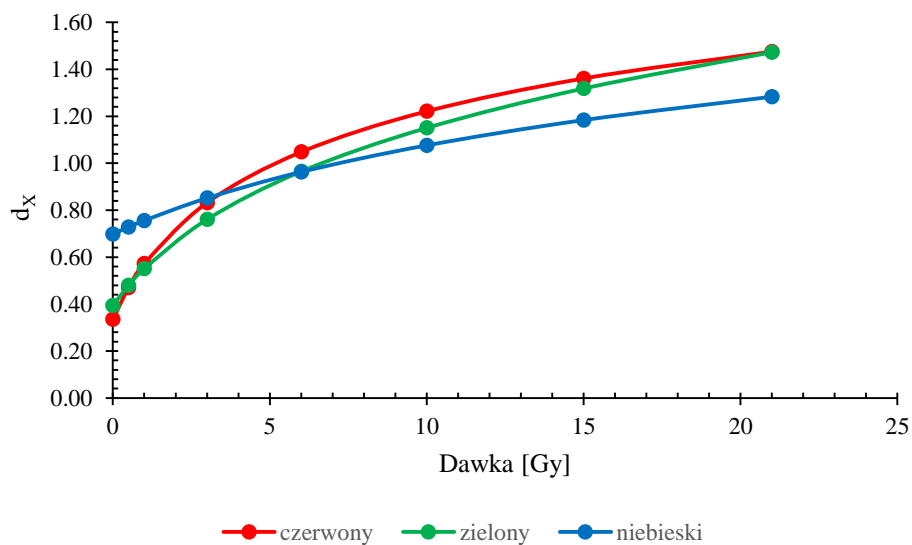
Przed przystąpieniem do badań z wykorzystaniem filmów dozymetrycznych EBT3 Ballcube I należało wykonać równanie kalibracyjne, które umożliwiło konwersję zmierzonej gęstości optycznej filmów na wartość zaabsorbowanej dawki (Micke i in., 2011). W tym celu napromieniono siedem filmów dozymetrycznych o wymiarach 3 cm x 3 cm przy zastosowaniu największego dostępnego kolimatora w GK (16 mm). Wraz ze wzrostem dawki czas napromieniania filmów także był odpowiednio dłuższy.

Do napromieniania filmów użyto fantomu własnego z wypełnieniem agarowym, dedykowanego dla filmów dozymetrycznych. Filmy zostały zeskanowane po 24h od napromieniania z zachowaniem wszystkich procedur poprawnego skanowania filmów dozymetrycznych. Zeskanowane filmy dozymetryczne zostały przeanalizowane przy użyciu oprogramowania FilmQAPro, który odczytywał gęstość optyczną dla każdego filmu dla kanału: czerwonego, zielonego oraz niebieskiego. Następnie wyznaczono funkcje dopasowania (omówione w rozdziale 4) do otrzymanych wyników gęstości optycznych względem dawki oraz wyznaczonych parametrów kalibracji (d_x) dla danego kanału, które określono jako $d_x = -\log(PV(D))$ (Micke i in., 2011). Wartości dawek użytych do napromieniania oraz parametry kalibracji i dopasowanych funkcji dla każdego kanału przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Parametry kalibracji i funkcji dopasowania dla wszystkich trzech kanałów (R-czerwony, G-zielony, B-niebieski) dla EBT3 Ballcube I (źródło własne).

Dawka [Gy]	d_R	d_G	d_B
0	0.335	0.394	0.698
0.5	0.470	0.479	0.728
1	0.572	0.551	0.756
3	0.832	0.761	0.851
6	1.048	0.965	0.963
10	1.221	1.150	1.076
15	1.361	1.318	1.184
21	1.475	1.473	1.283
a_X	0.006	-0.008	0.003
b_X	0.614	0.974	1.373
c_X	-1.345	-2.365	-6.958

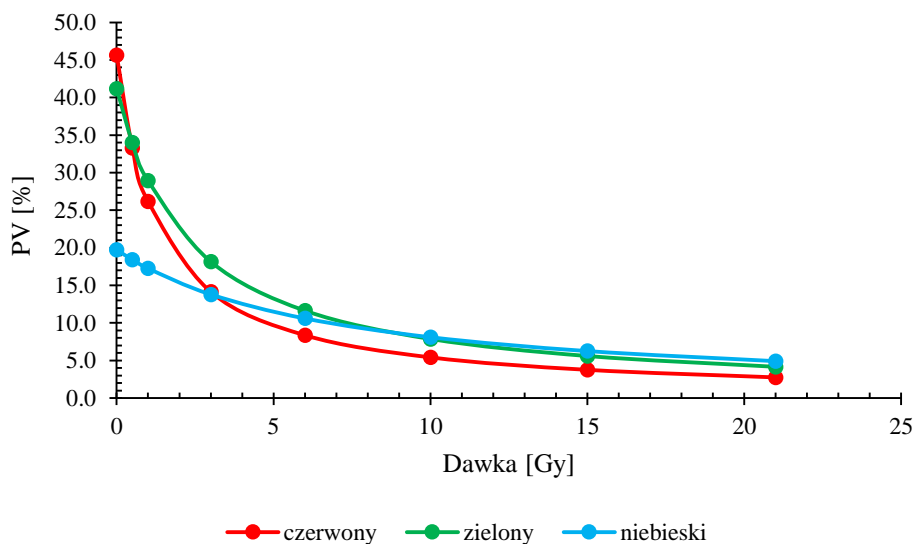
Na rysunku 44 przedstawiono zależność parametrów kalibracji (Tabela 6) dla trzech kanałów: czerwonego, zielonego oraz niebieskiego.



Rysunek 44. Wykresy zależności parametrów kalibracji względem dawki (źródło własne).

W zakresie analizowanej dawki wraz z jej wzrostem rośnie wartość parametru kalibracyjnego dla każdego kanału.

Rysunek 45 przedstawia wykres zależności procentowej danego kanału (czerwonego, niebieskiego oraz zielonego) funkcji kalibracji typu „odwrotność liniowa koloru względem dawki” czyli zależności PV[%] od dawki dla EBT3 Ballcube I.



Rysunek 45. Funkcje kalibracji typu „odwrotność liniowa koloru względem dawki” dla EBT3 Ballcube I. Znormalizowane wartości PV(%) wykreślono w funkcji dawki (Gy) (źródło własne).

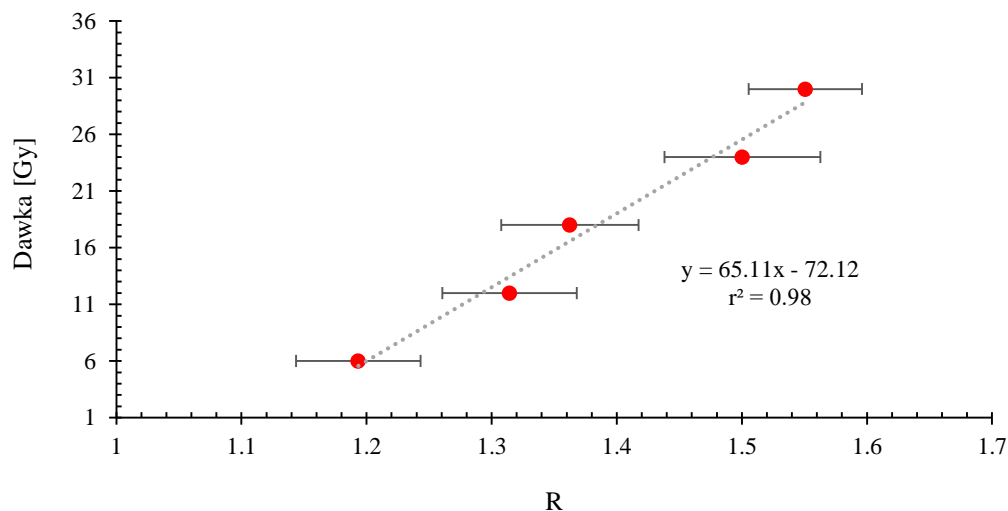
W porównaniu do metody jednokanałowej, metoda wielokanałowa zmienia wartości dawki, aż do uzyskania odpowiedniej zeskanowanej gęstości optycznej, gdzie wartości dla wszystkich kanałów są najlepiej dopasowane. Z uzyskanych krzywych widać wyraźnie oddzielenie części sygnału zależnego od dawki od części sygnału niezależnego od dawki. W obszarze niskich dawek różnica jest znacznie wyższa, to oznacza, że w tym obszarze duży wpływ na dawkę mają sygnały niezależne od dawki. Przebieg otrzymanych krzywych świadczy o precyzyjnym wykonaniu skanowania filmów i kalibracji (przebieg każdej z krzywych jest gładki). Zastosowana metoda kalibracji trzykanałowej pozwala na otrzymanie dokładniejszego dopasowania kalibracji do analizy napromienionych filmów niż zastosowanie metody jednokanałowej, która jest obciążona większym błędem (szczególnie w obszarze niskich dawek) (Micke i in, 2011). Przeprowadzona kalibracja filmów została użyta w analizie rozkładu dawki uzyskanego za pomocą filmów dozymetrycznych. Otrzymane wyniki rozkładów dawek dla filmów dozymetrycznych przedstawiono w wartościach dawki bezwzględnej (rozdział 5.3.1).

5.2.2 Kalibracja detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA.

Postępowanie z żelem dozymetrycznym jest nieco inne niż z filmem dozymetrycznym. Główną przyczyną jest sposób rejestracji dawki i jej odczyt. Z uwagi na dostępność do akceleratora liniowego wykonano napromienianie detektorów żelowych jednorodną dawką z zastosowaniem pola 10 cm x 10 cm, tak by środek detektora żelowego znajdował się w izocentrum wykonanego planu przy użyciu fantomu własnego. W ten

sposób napromieniono całą objętość detektora żelowego jednorodną dawką. Do tego celu wyprodukowano nową partię 6-ciu detektorów żelowych, gdzie 5 detektorów napromieniono kolejno dawką: 6 Gy, 12 Gy, 18 Gy, 24 Gy oraz 30 Gy a 6 detektor był detektorem referencyjnym. Procedura napromieniania została szczegółowo opisana w rozdziale 4.

W niniejszej pracy wykonano RM dla obrazowania T1 zależnego tzw. T13D iso. Sekwencja T13D jest używana do celów planowania leczenia w GK. Dlatego w celu określenia zależności sygnału RM względem dawki sporządzono zależność dawki do stosunku średniego sygnału RM detektora napromienionego daną dawką i sygnału RM detektora referencyjnego dla obrazów T1 zależnych (Rys. 46). Do otrzymanych zależności dopasowano proste $y=ax +b$ wraz z wartością dopasowania r^2 .

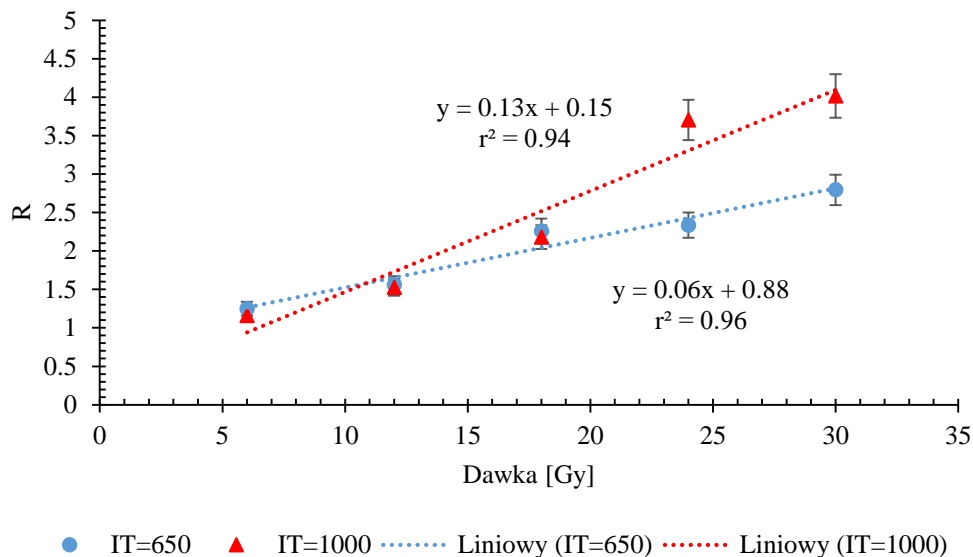


Rysunek 46. Zależność dawki od stosunku średniego sygnału RM i referencyjnego dla detektorów napromienionych przy użyciu akceleratora liniowego dla RM obrazowania T1 zależnego (źródło własne).

Sygnal średni dla detektorów napromienionych z użyciem akceleratora liniowego rośnie liniowo wraz ze wzrostem dawki a dopasowana funkcja liniowa wynosi: $y=65.11x-72.12$, natomiast dopasowanie określonej funkcji do danych pomiarowych wynosi $r^2=0.98$. Dzięki otrzymanej regresji liniowej wyniki rozkładu dawki otrzymanego za pomocą żelu dozymetrycznego przedstawiono w skali dawki bezwzględnej (Gy) (wyniki przedstawiono w rozdziale 5 niniejszej pracy).

Dodatkowo porównano także sygnał uzyskany przy użyciu RM dla sekwencji T2 zależnej by określić ewentualne znaczenie tej sekwencji w przyszłościowym stosowaniu detektorów żelowych. Na rysunku 47 sporządzono zależność stosunku otrzymanego

sygnału średniego RM napromienionego detektora i sygnału średniego detektora referencyjnego do dawki dla dwóch czasów IT: 650 oraz 1000. Do otrzymanych zależności dopasowano funkcję liniową $y=ax + b$, która została przedstawiona na każdym z wykresów wraz z wartością r^2 .



Rysunek 47. Wykresy zależności stosunku średniego sygnału RM detektorów po napromienianiu do średniego sygnału detektora referencyjnego do dawki w sekwencji T2 zależnej dla IT=650 (niebieski) oraz IT=1000 (czerwony) (źródło własne).

Dla danych pomiarowych dla czasu IT=650 dopasowana funkcja liniowa przyjmuje postać: $y=0.06x+0.88$ a dopasowanie funkcji liniowej wynosi $r^2=0.96$ względem danych pomiarowych. Natomiast dla czasu IT=1000 otrzymana zależność funkcji liniowej przyjmuje postać: $y=0.13x+0.15$ a dopasowanie danych pomiarowych do prostej wynosi $r^2=0.94$. Otrzymane wyniki świadczą o tym, iż dla RM z zastosowaniem obrazowania T2 zależnego ważna jest wartość użytego czasu IT, który ma istotny wpływ na zależność sygnału średniego względem dawki. Z przeprowadzonych badań można wywnioskować także, iż dla czasu IT=1000 otrzymano szybszy wzrost zależności średniego sygnału RM względem dawki niż dla obrazowania T2 zależnego z czasem IT=650, lecz z gorszym dopasowaniem otrzymanych wyników do prostej (różnica 2%).

Z otrzymanych badań wynika, że najwyższy stosunek średniego sygnału RM i tła względem dawki otrzymujemy dla obrazowania T2 zależnego z IT=1000 powyżej dawki 20 Gy w stosunku do obrazowania T2 zależnego IT=650 oraz T1 zależnego a które również cechują się najwolniejszym wzrostem badanego stosunku względem dawki ($a=0.06$ oraz $a=0.01$). Jednak w celu stosowania obrazowania RM sekwencji T2 zależnej w analizie

detektorów żelowych konieczne jest przeprowadzenie badań, szczególnie pod względem odpowiedniego doboru czasu IT.

Istnieją badania literaturowe (Maryanski i in., 1994, Nguyen i in., 2010), które wprowadzają w analizie dozymetrów żelowych z zastosowaniem RM tzw. współczynniki relaksacji poprzecznej. Współczynniki te wykazują wzrost o kilkaset % po napromieniowaniu, dzięki czemu mogą stanowić dobry parametr pomiarowy zależności sygnału RM względem zastosowanej dawki. Standardowo definiuje się je w literaturze jako $R1=1/T1$ lub $R2=1/T2$ gdzie wyznaczenie T1 i T2 jest opiera się o wysoce zaawansowane wzory.

Z praktycznego punktu widzenia w celu wyznaczenia współczynników R1 lub R2 istotne jest wykonanie RM z zastosowaniem sekwencji Spin Echo (SE) obrazów T1 lub T2 zależnej żeli dozymetrycznych. Sekwencja SE składa się z impulsu 90° o częstotliwości radiowej RF (ang. Radio Frequency), z następującym po nim impulsem 180° , powodującym ponowną zgodność w fazie precesji protonów, czyli ponownego sfazowania po impulsie. Impuls refazujący 180° jest wysyłany po czasie TE/2 (ang. Time to Echo) a kontrast tkankowy jest uzależniony od czasu repetycji (ang. Time to Repeat, TR) oraz od TE, czyli czasu pomiędzy impulsem 90° , a pomiarem echa powrotnego. Impuls 180° jest stosowany po to, aby poprawić heterogenną naturę tego pola, dlatego też SE daje obrazy T2 lub T1 zależne. Każda linia przestrzeni K jest wypełniana podczas pojedynczego czasu TR, więc TR odpowiada za czas całej sekwencji ($CZAS = TR \times N_{py} \times N_{ex}$) gdzie: N_{py} to liczby faz kodowania fazy, N_{ex} to liczba wzbudzeń. Dlatego czas trwania tej sekwencji jest dość długi.

W badaniach niniejszej pracy do analizy sygnału w detektorach żelowych zastosowano obrazowanie RM dla sekwencji T1 zależnej bez zastosowania SE. Dla obrazowania RM sekwencji T1 zależnej w niniejszych badaniach uzyskano stabilność sygnału oraz prawidłową zależność sygnału od dawki natomiast dla obrazowania RM sekwencji T2 zależnych można uzyskać także prawidłową zależność sygnału od dawki jednak w ścisłej zależności od doboru odpowiedniego czasu IT, co wymaga odpowiednich badań w tym zakresie.

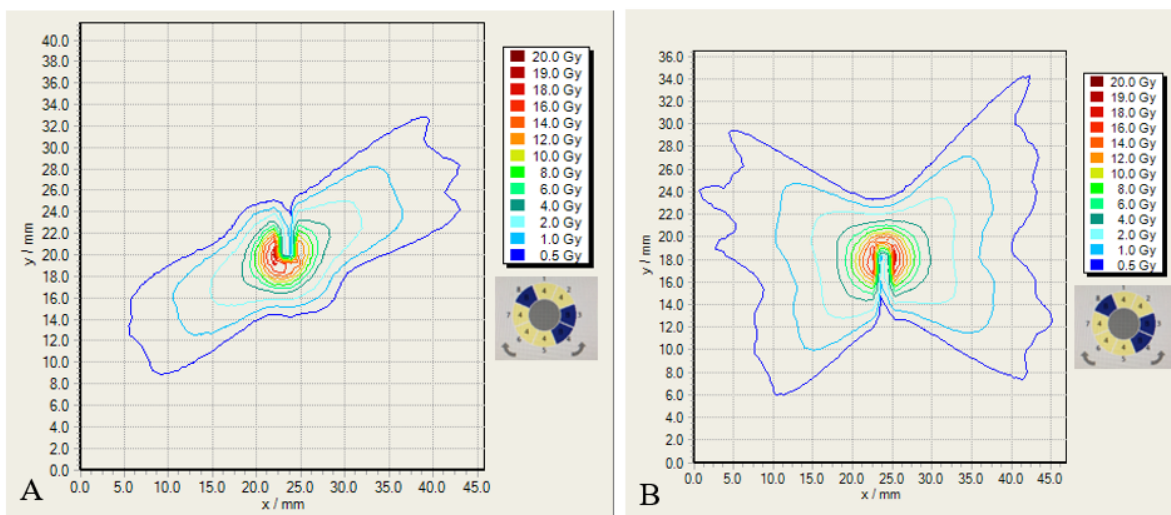
5.3 Analizowane plany leczenia GK

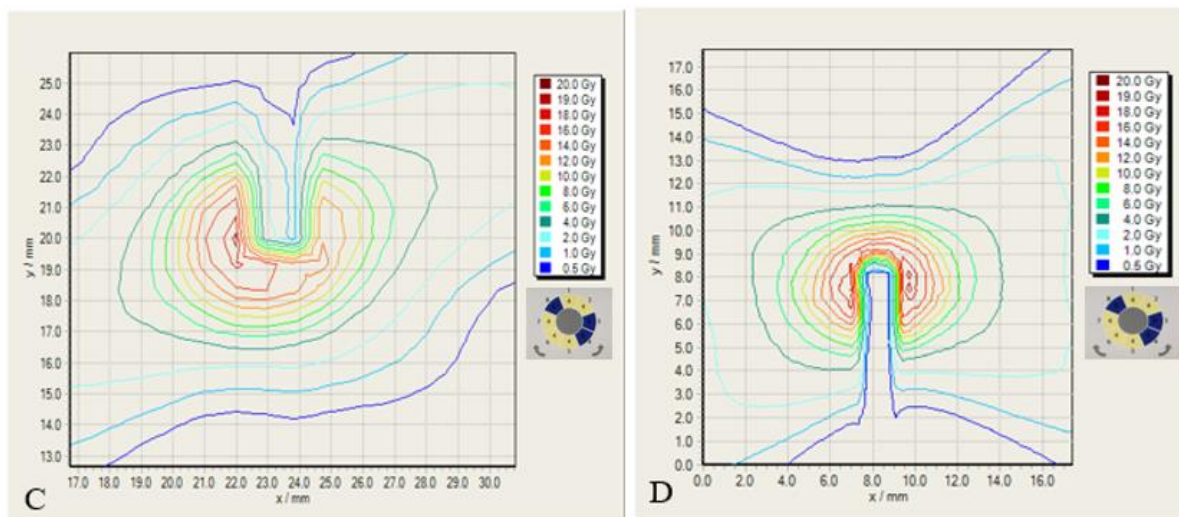
5.3.1 Pomiar rozkładów dawek za pomocą filmów dozymetrycznych

W trakcie napromieniania, dwa arkusze filmów dozymetrycznych zostały ułożone prostopadle względem siebie, czyli w płaszczyźnie czołowej oraz strzałkowej fantomu własnego.

Uzyskane wcięcie w obszarze maksymalnej dawki widoczne na wszystkich filmach dozymetrycznych spowodowane jest zastosowaniem specjalnych nacięć użytych filmów dozymetrycznych w celu możliwości pomiaru dawki jednocześnie w dwóch płaszczyznach fantomu (nacięcie umożliwia złożenie dwóch filmów prostopadle względem siebie). Z uwagi na występujące wcięcie, szczególnie w miejscu wysokich dawek, utrudniona pozostaje analiza kształtu rozkładu dawki w izocentrum. Jednak na podstawie części rozkładu dawki i metod przybliżonej iteracji można szacować niektóre wymiary obszarów dawki na mapach rozkładu dawki. Otrzymane wyniki wymiarów x i y dla poszczególnych izodoz każdego analizowanego planu przedstawiono w Tabeli 7 (dla płaszczyzny czołowej) i Tabeli 8 (dla płaszczyzny strzałkowej).

Na rysunku 48 przedstawiono rozkłady dawek w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z konfiguracją użytej ekspozycji dla planu 1.



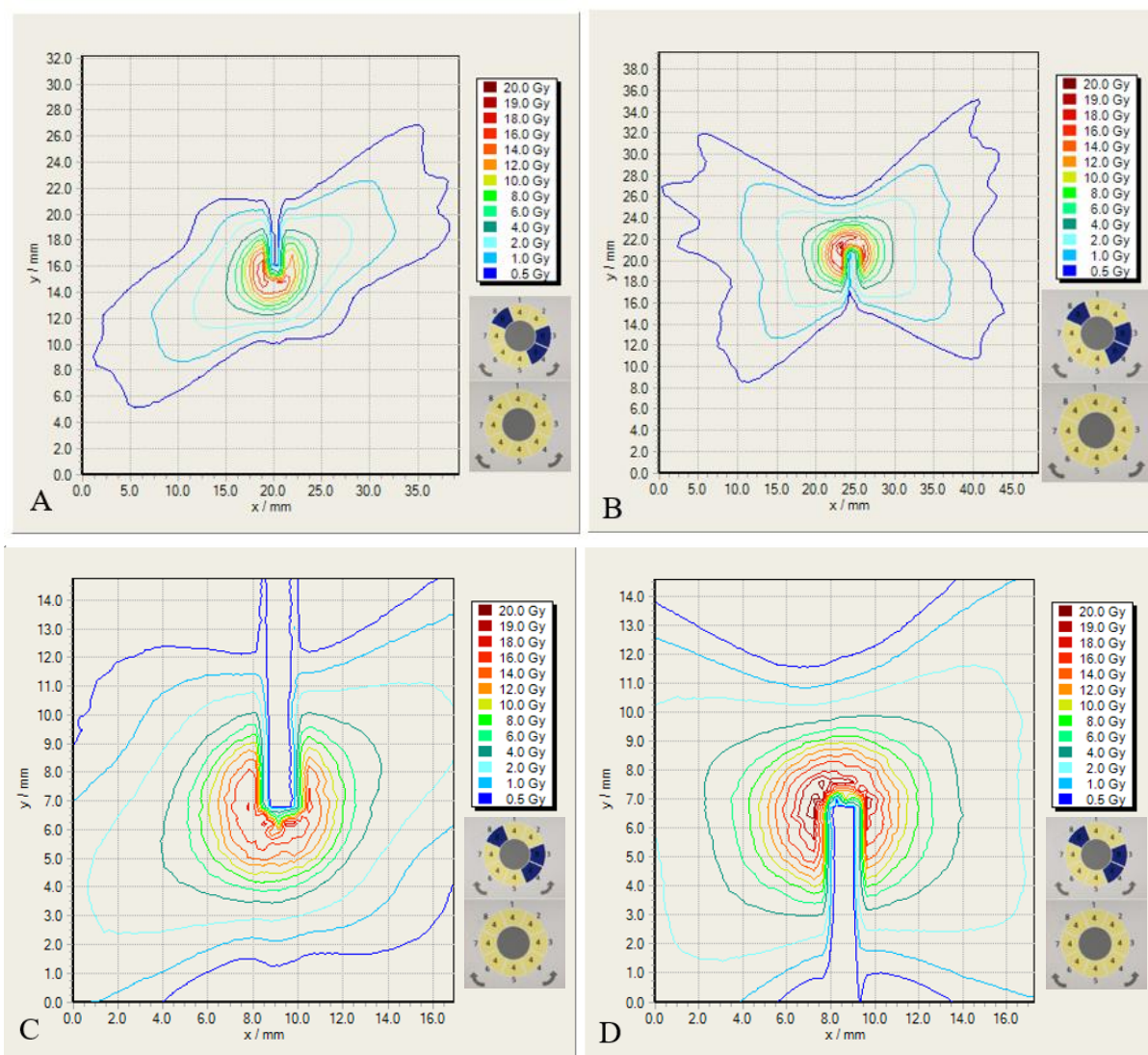


Rysunek 48. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 1 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

Zgodnie z założeniem, zastosowanie zablokowania źródeł w sektorach 3, 4 oraz 8 planu 1 spowodowało że, kształt rozkładu dawki został spłaszczony w obszarze zablokowanych sektorów i został szeroko rozciągnięty w obszarze otwartych sektorów, co widoczne jest na rysunku 48 C, D. Wyłączając trzy sektory z układu ośmiosektorowego pozostało 120 źródeł Co^{60} , które „budują” dawkę w obszarze napromieniania, co ma istotny wpływ szczególnie na obszar niskich dawek. Zauważalny wpływ zablokowanych sektorów obserwuje się w rozkładzie dawki w obszarze <10 Gy. W obszarze dawek niskich (1-0,5 Gy) w płaszczyźnie strzałkowej rozkład dawki przybiera kształt nieregularnych krawędzi tworząc charakterystyczne „wąsy” (Rys. 48 A, B). Występowanie „wąsów” obrazujących niskie dawki są widoczne jedynie w wybranych płaszczyznach pomiarowych. W zależności od zastosowanego blokowania ekspozycji obszar „wąsów” jest ostro zaznaczony lub łagodniej.

W celu oceny niepewności pomiarowej rozkładu dawki wyznaczono histogram mapy dawki dla kanału czerwonego. Na tej podstawie określano wartości niepewności pomiarowej dla danego zakresu dawki. Dla planu 1 w zakresie dawki 0,1-1 Gy wartość niepewności wynosiła 2-6.9%, dla zakresu dawki 1-2 Gy niepewność ta wynosiła $<2\%$, natomiast dla dawki >2 Gy niepewność pomiarowa określono na poziomie $<1\%$.

Na rysunku 49 przedstawiono rozkłady dawek w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z konfiguracją użytej ekspozycji dla planu 2.



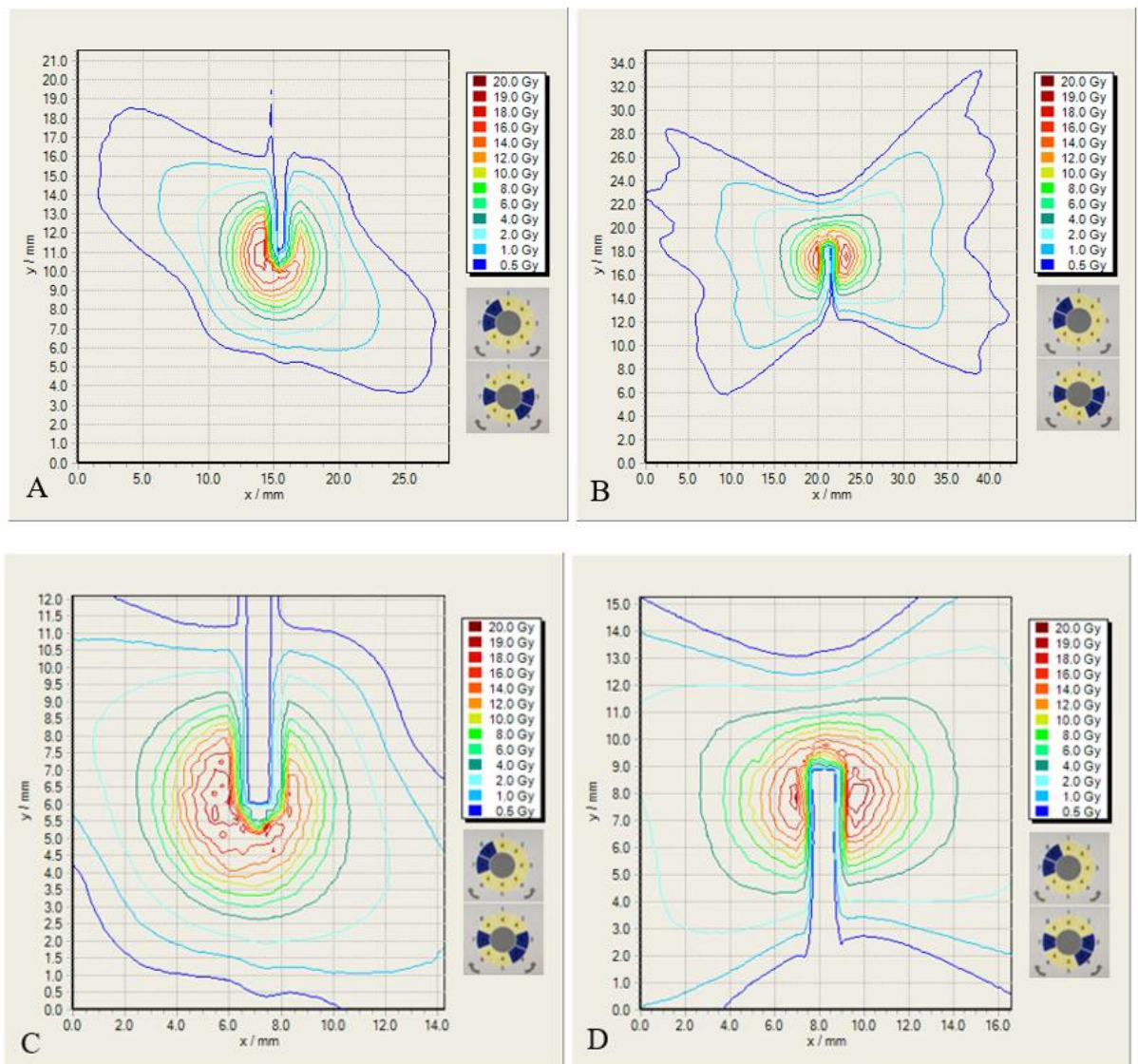
Rysunek 49. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 2 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

Dla planu 2 zastosowano plan hybrydowy, gdzie w pierwszej ekspozycji zastosowano 3 zblokowane sektory, natomiast w drugiej ekspozycji nie zastosowano blokowania sektorów a waga wiązki wynosiła 0.3. Plan 2 jest planem hybrydowym dla planu 1. Kształt rozkładów dawek został spłaszczony w obszarze zblokowanych sektorów i został szeroko rozciągnięty w obszarze otwartych sektorów, co widoczne jest na rysunku 49 C, D. Rozkłady dawki zarówno w płaszczyźnie czołowej jak i strzałkowej są zbliżone do rozkładów otrzymanych dla planu 1 jednak obserwuje się w płaszczyźnie strzałkowej w planie 2 łagodniej zakończone charakterystyczne „wąsy” (Rys. 49 D) a w płaszczyźnie czołowej (Rys. 49 C) obszar otwartych sektorów nie jest tak bardzo wyciągnięty jak w planie 1. Wpływ na taki rozkład ma druga ekspozycja bez zastosowania zblokowanych

sektorów. Zarówno dla planu 1 oraz 2 w obszarze dawki 10 Gy kształt rozkładu dawki w płaszczyźnie czołowej jest nieco rozciągnięty w kierunku niezablokowanych źródeł promieniowania.

Określono także wartości niepewności pomiarowej dla danego zakresu dawki. W zakresie dawki <0.25 Gy wartość niepewności wynosiła 1-7.5%, dla zakresu dawki 0.25-0.5 Gy niepewność ta wynosiła 1-2%, w zakresie dawki 0.5-1 Gy niepewność pomiarowa określono na poziomie 0.5-1%, natomiast dla dawki >1 Gy niepewność pomiarowa wynosiła $<0.25\%$.

Na rysunku 50 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z graficznym układem sektorów w ekspozycji dla planu 3.

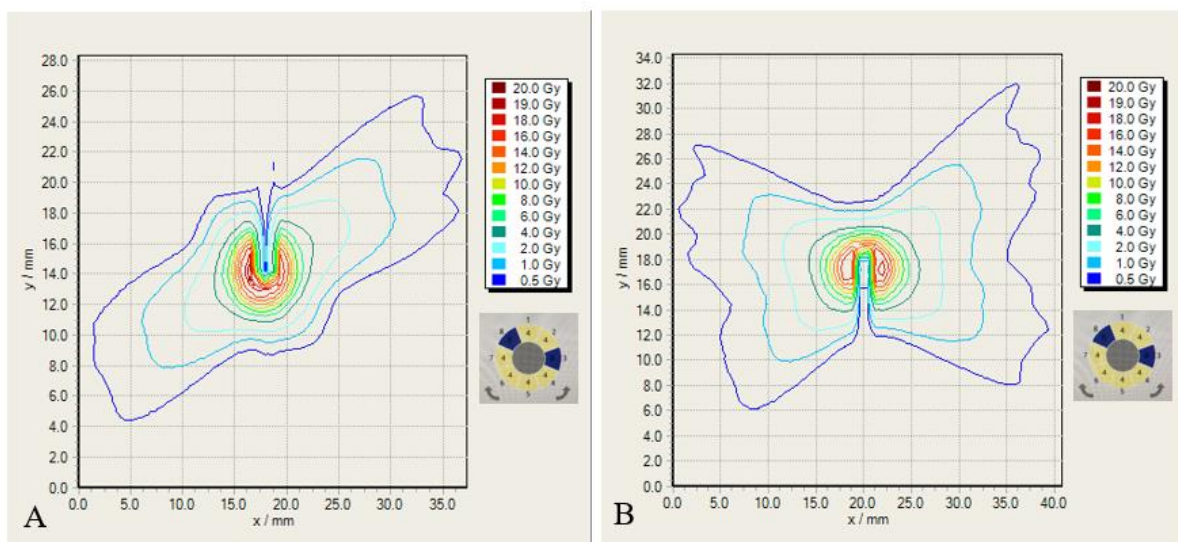


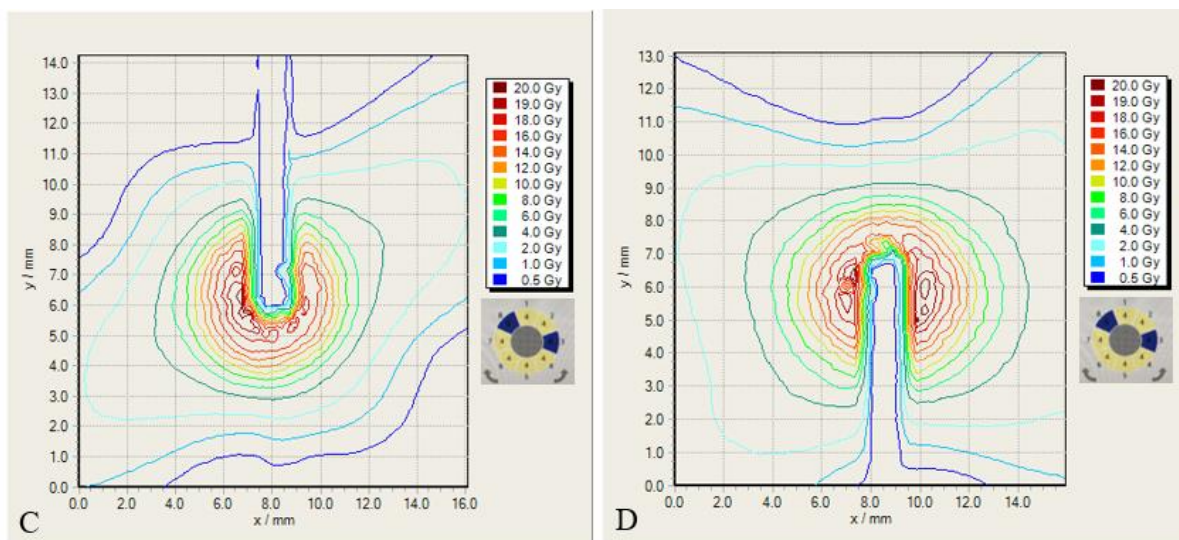
Rysunek 50. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 3 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

Dla planu 3 zastosowano plan hybrydowy, gdzie w pierwszej ekspozycji użyto 2 zblokowane sektory, natomiast w drugiej ekspozycji zastosowano 3 zblokowane sektory a waga obu wiązek wynosiła 1. Taki układ sektorów zblokowanych w dwóch ekspozycjach powoduje uformowanie wydłużonego kształtu rozkładu dawki w kierunku niezblokowanych źródeł, jednak obszar dawki 10 Gy przyjmuje kształt wyraźnego okręgu widocznego w płaszczyźnie czołowej (Rys. 50 C), co jest charakterystyczne dla planów hybrydowych. W płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 50 D) w obszarze niskich dawek widoczne są w kształcie rozkładu dawki charakterystyczne „wąsy” o dość łagodnym przebiegu. Dla dawki 10 Gy kształt rozkładu dawki przypomina kwadrat. Na taki otrzymany kształt może mieć wpływ dość silne zblokowanie sektorów w dwóch ekspozycjach planu hybrydowego, natomiast dla dawki >10 Gy kształt rozkładu dawki jest coraz to bardziej zbliżony do okręgu (Rys. 50 A, B).

Niepewności pomiarowe dla danego zakresu dawki wynosiły odpowiednio: w zakresie dawki zaabsorbowanej <0.25 Gy wartość niepewności wynosiła 1-10.5%, dla zakresu dawki 0.25-0.5 Gy niepewność ta wynosiła 2-0.5%, natomiast dla dawki >0.5 Gy niepewność pomiarowa określono na poziomie < 0.25%.

Na rysunku 51 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z graficznym układem sektorów w ekspozycji dla planu 4.



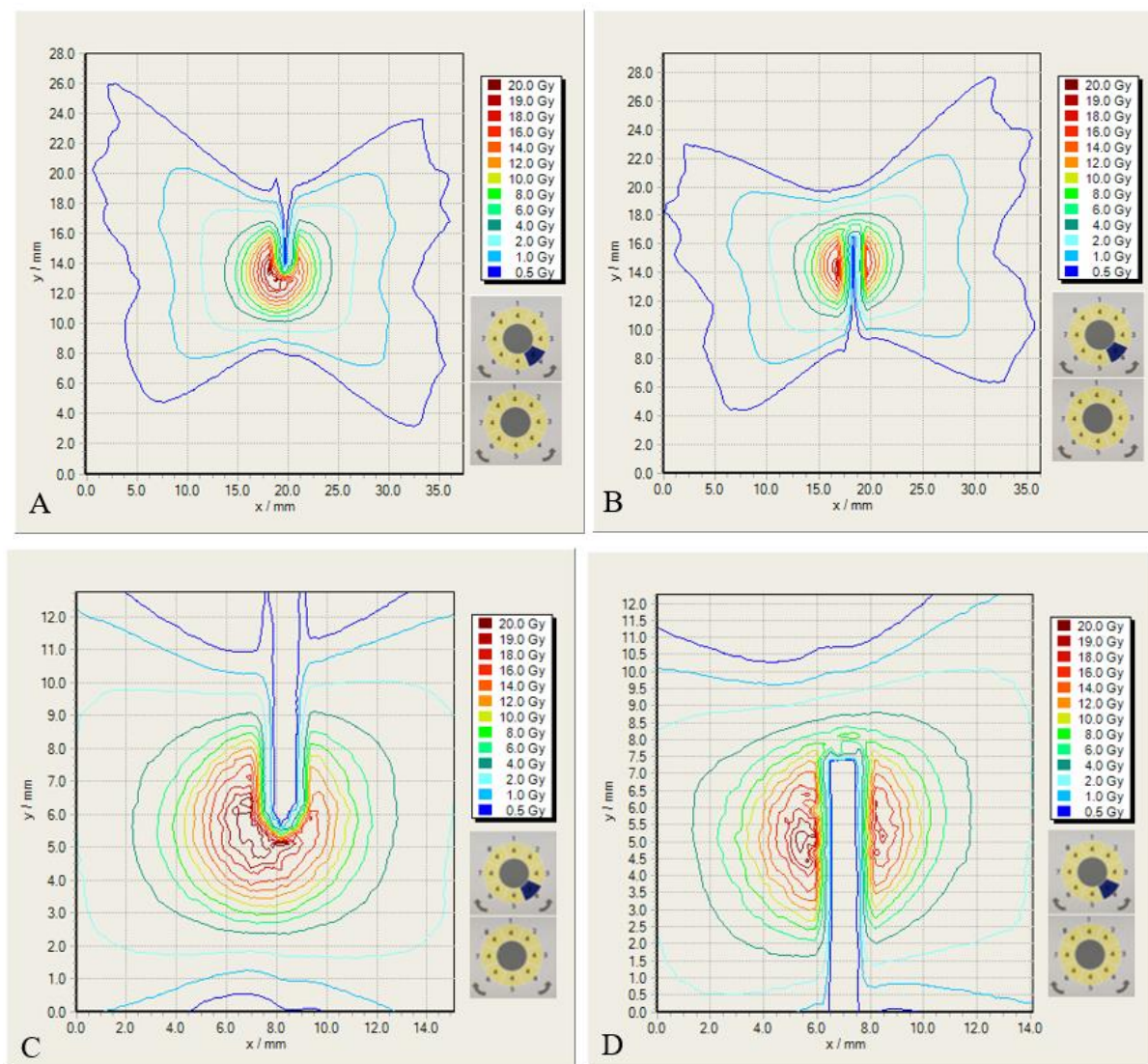


Rysunek 51. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 4 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

W planie 4 zastosowano pojedynczą ekspozycję z 2 zblokowanymi sektorami naprzeciwległymi. Taki układ sektorów zblokowanych w dwóch sektorach naprzeciwległych powoduje uformowanie wydłużonego kształtu rozkładu dawki w kierunku niezblokowanych źródeł, ale zdecydowanie łagodnie niż w porównaniu z planami o większej liczbie zblokowanych sektorów (planem 1), jednak obszar dawki 10 Gy przyjmuje kształt rozciągniętego okręgu widocznego w płaszczyźnie czołowej (Rys. 51 A). Na płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 51 B) w obszarze niskich dawek widoczne są w kształcie rozkładu dawki charakterystyczne „wąsy” o łagodnym przebiegu. Dla dawki 10 Gy kształt rozkładu dawki przypomina spłaszczony okrąg, czyli łagodniejszy przebieg niż dla dawki 10 Gy planu 3. Natomiast dla dawki >10 Gy kształt rozkładu dawki jest coraz to bardziej zbliżony do okręgu (Rys. 51 C, D).

W zakresie dawki <0.25Gy wartość niepewności pomiarowej wynosiła 1-7%, w zakresie dawki 0.25-1.25 Gy niepewność ta wynosiła 1%, natomiast dla dawki >1.25 Gy niepewność pomiarowa określono na poziomie < 0.25%.

Na rysunku 52 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z układem sektorów w ekspozycjach dla planu 5.

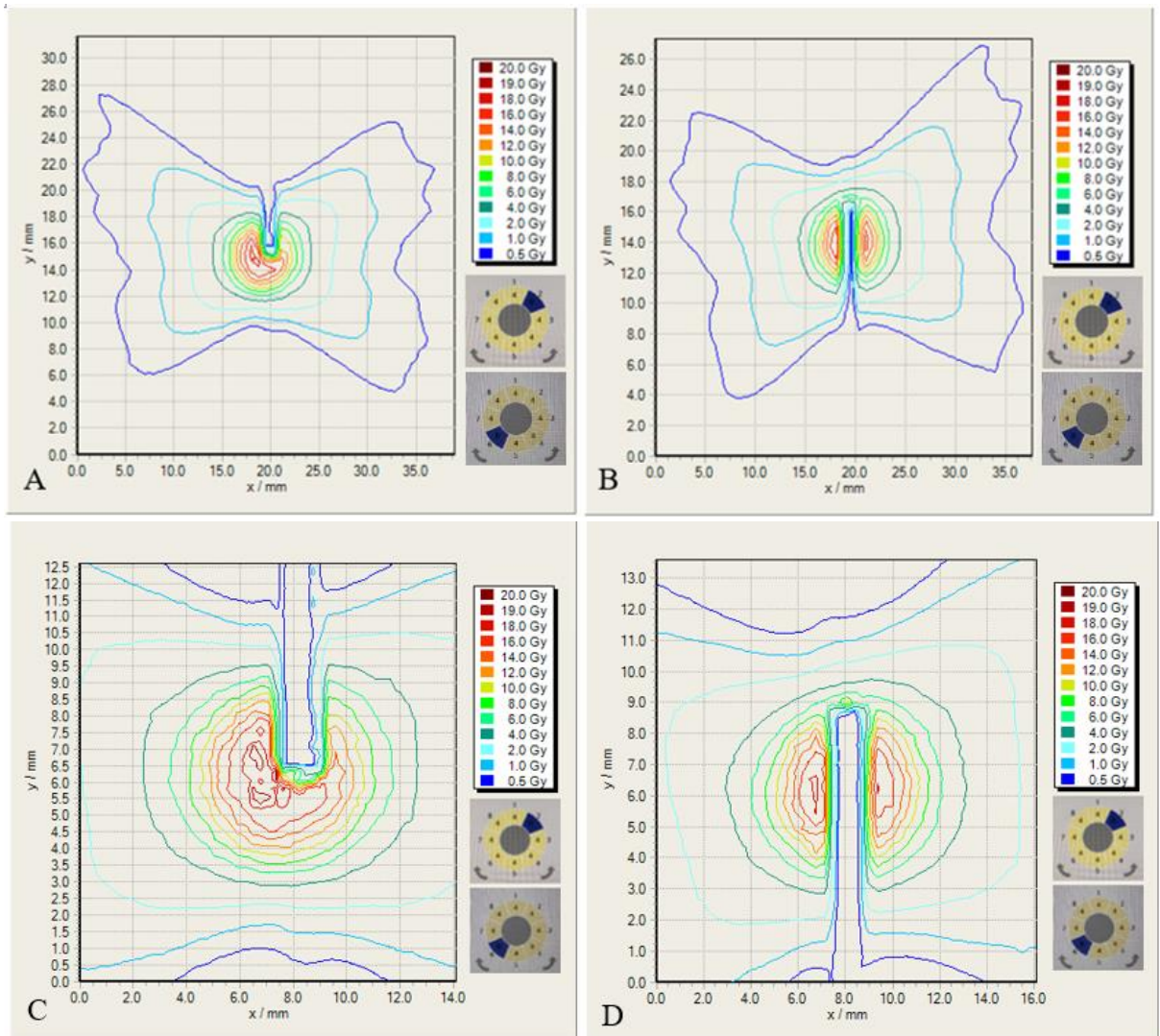


Rysunek 52. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 5 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie czołowej A) strzałkowej B) Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

W planie 5 zastosowano plan hybrydowy, gdzie w pierwszej ekspozycji zastosowano blokowanie źródeł w jednym sektorze, natomiast w drugiej ekspozycji nie użyto blokowanych sektorów. Wagi zastosowanych ekspozycji wynosiły odpowiednio 1.0 i 0.3. To oznacza około trzykrotnie większy wpływ ekspozycji z blokowanym sektorem na kształt rozkładów dawek. Z uwagi na to, że zastosowano jedynie pojedynczy zablokowany sektor w jednej ekspozycji rozkład dawki jest bardzo łagodny. Taki układ sektorów uformował kształt izodoz w obydwóch płaszczyznach bardzo zbliżony względem siebie. W każdej płaszczyźnie (Rys. 52 A, B) widoczne są charakterystyczne „wąsy”, który wcześniej obserwowano jedynie dla płaszczyzny strzałkowej. Obszar dawki 10 Gy przyjmuje kształt, w obu płaszczyznach, okręgu (Rys. 52 C, D).

Dla dawki <0.5 Gy wartość niepewności wynosiła 3-8.5%, dla zakresu dawki 0.5 - 1.25 Gy niepewność ta wynosiła 6.5-1%, natomiast dla dawki >1.25 Gy niepewność pomiarowa określono na poziomie $< 0.25\%$.

Na rysunku 53 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z konfiguracją użytej ekspozycji dla planu 6.



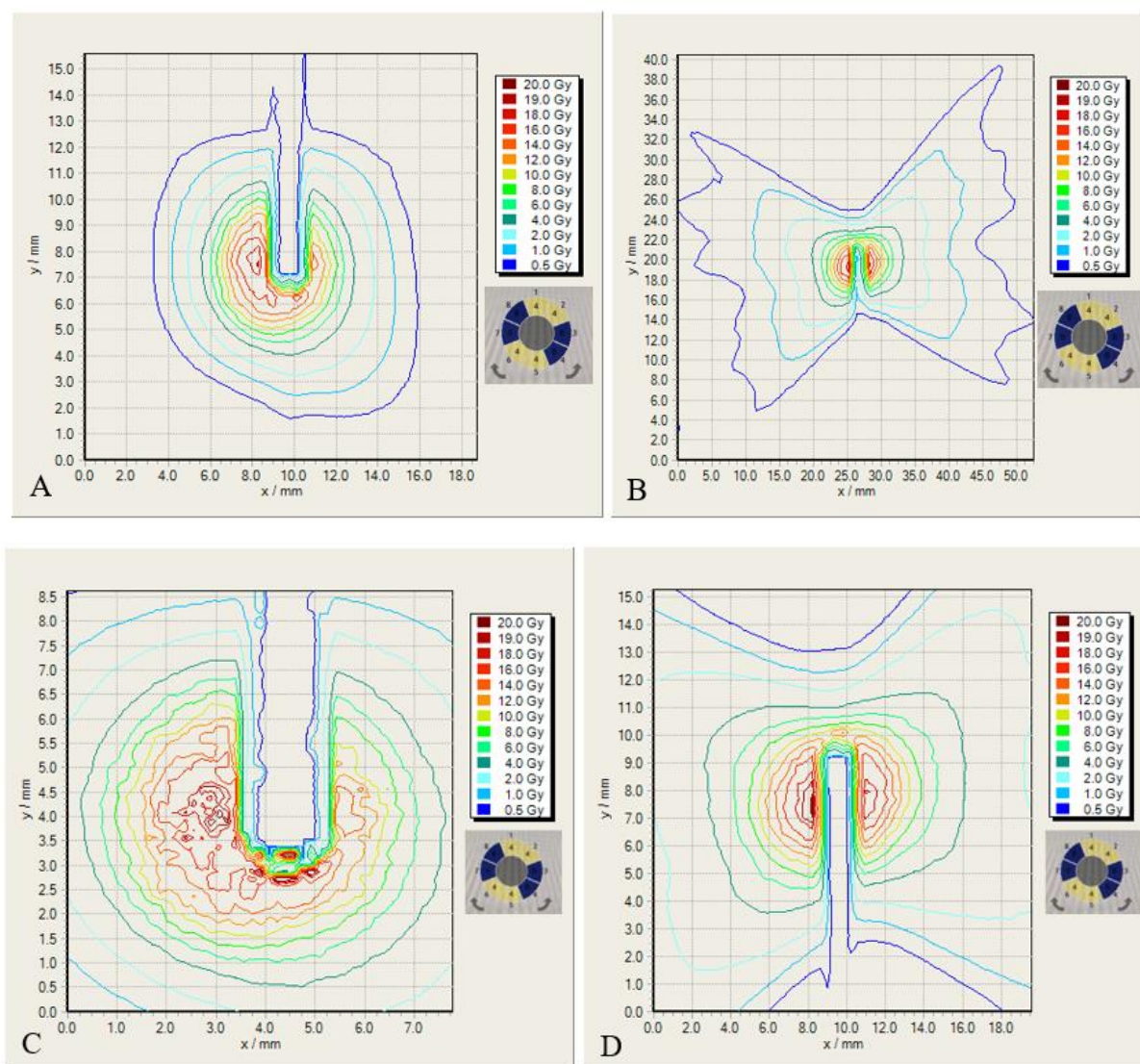
Rysunek 53. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 6 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

W planie 6 zastosowano plan hybrydowy, gdzie w pierwszej ekspozycji zastosowano blokowanie źródeł w jednym sektorze natomiast w drugiej ekspozycji zastosowano zblokowanie jednego sektora, naprzeciwległego względem pierwszej ekspozycji. Podejście to spowodowało ukształtowanie izodoz w obydwóch płaszczyznach bardzo zbliżony względem siebie (Rys. 53 A, B). W każdej płaszczyźnie widoczne są

charakterystyczne „wąsy”, które wcześniej obserwowano jedynie dla płaszczyzny strzałkowej. Taki efekt bardzo zbliżony uzyskano dla planu 5 jednak krawędzie tworzące charakterystyczne „wąsy” w tym przypadku są nieco ostrzej zakończone. Obszar dawki 10 Gy przyjmuje kształt okręgu w obydwóch płaszczyznach (Rys. 53 C, D).

Zakres dawki $<0.5\text{Gy}$ wartość niepewności wynosiła 3-8.5%, dla zakresu dawki 0.5 - 1.25 Gy niepewność ta wynosiła 6.5-1%, natomiast dla dawki $>1.25\text{Gy}$ niepewność pomiarowa określono na poziomie $<0.25\%$.

Na rysunku 54 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz układem zblkokowanych sektorów dla planu 7.

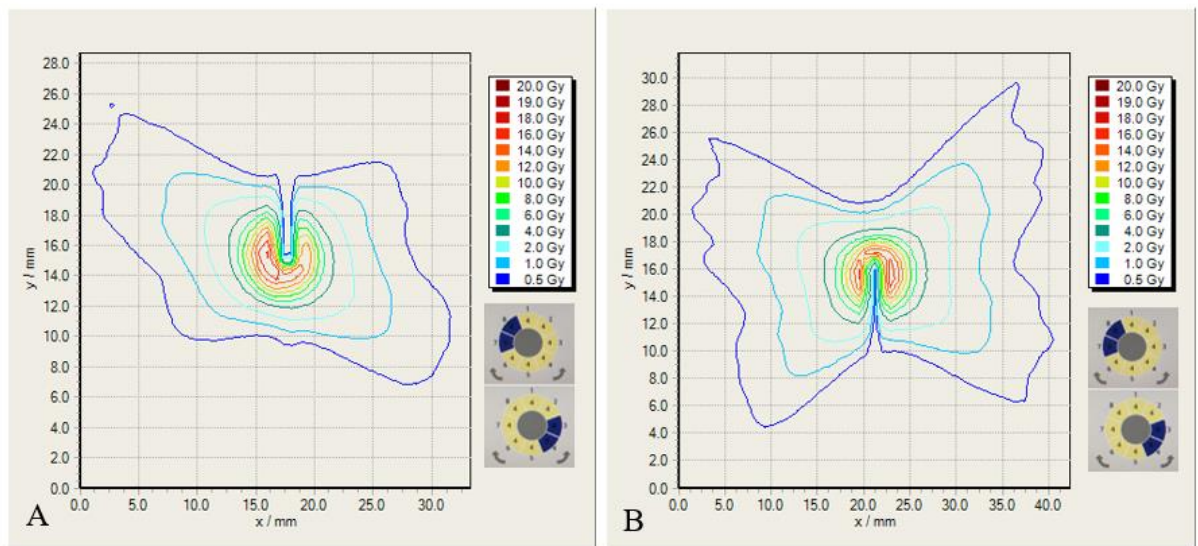


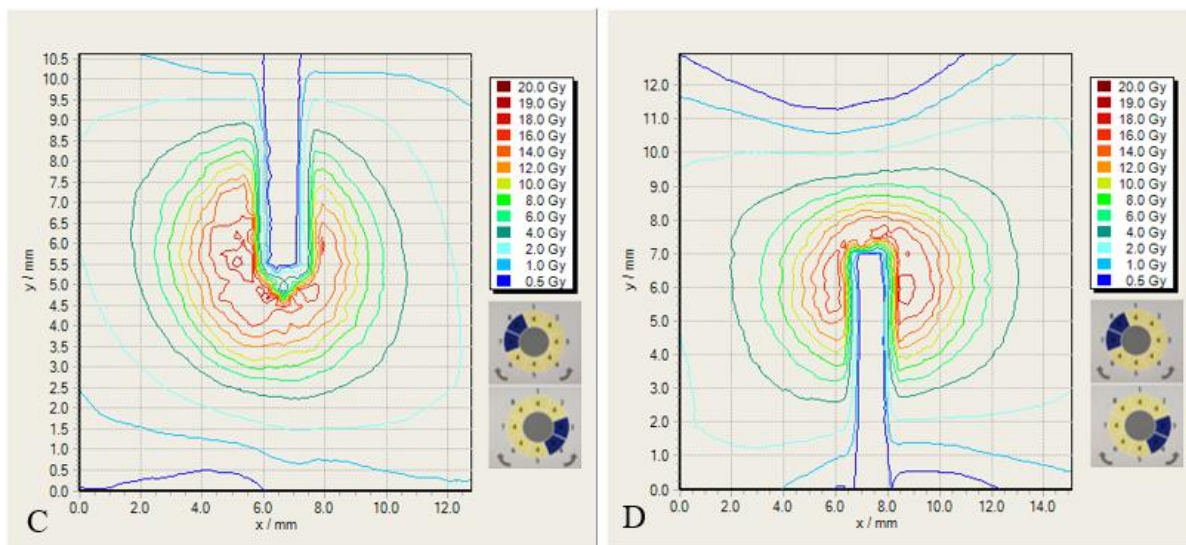
Rysunek 54. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 7 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

W planie 7 zastosowano pojedynczą ekspozycję z 4 zablokowanymi sektorami, czyli bardzo silnym blokowaniem sektorów. Taki układ w ekspozycji w leczeniu TN nie jest bardzo często stosowany. Układ ten wywołuje silny wpływ na kształt rozkładu dawki. Dlatego w tym przypadku widać zasadniczą różnicę między rozkładem dawki w płaszczyźnie czołowej (Rys. 54 A) a rozkładem dawki w płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 54 B). W płaszczyźnie czołowej obszar dawki <10 Gy przypomina zbliżony okrąg. W obszarze dawki 10 Gy rozkład dawki jest okręgiem (Rys. 54 C). Natomiast rozkład dawki otrzymanego w płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 54 D) w obszarze niskich dawek przyjmuje bardzo silnie zakończone charakterystyczne „wąsy”. Obszar dawki 10 Gy jest zbliżony do prostokąta, natomiast obszar dawki >10 Gy coraz przypomina kształt okręgu.

Dla dawki <0.25 Gy wartość niepewności wynosiła 1-9%, dla zakresu dawki 0.25 - 0.5 Gy niepewność ta wynosiła 1-0.5%, natomiast dla dawki >0.5 Gy niepewność pomiarową określono na poziomie < 0.25%.

Na rysunku 55 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z układem zablokowanych sektorów dla planu 8.



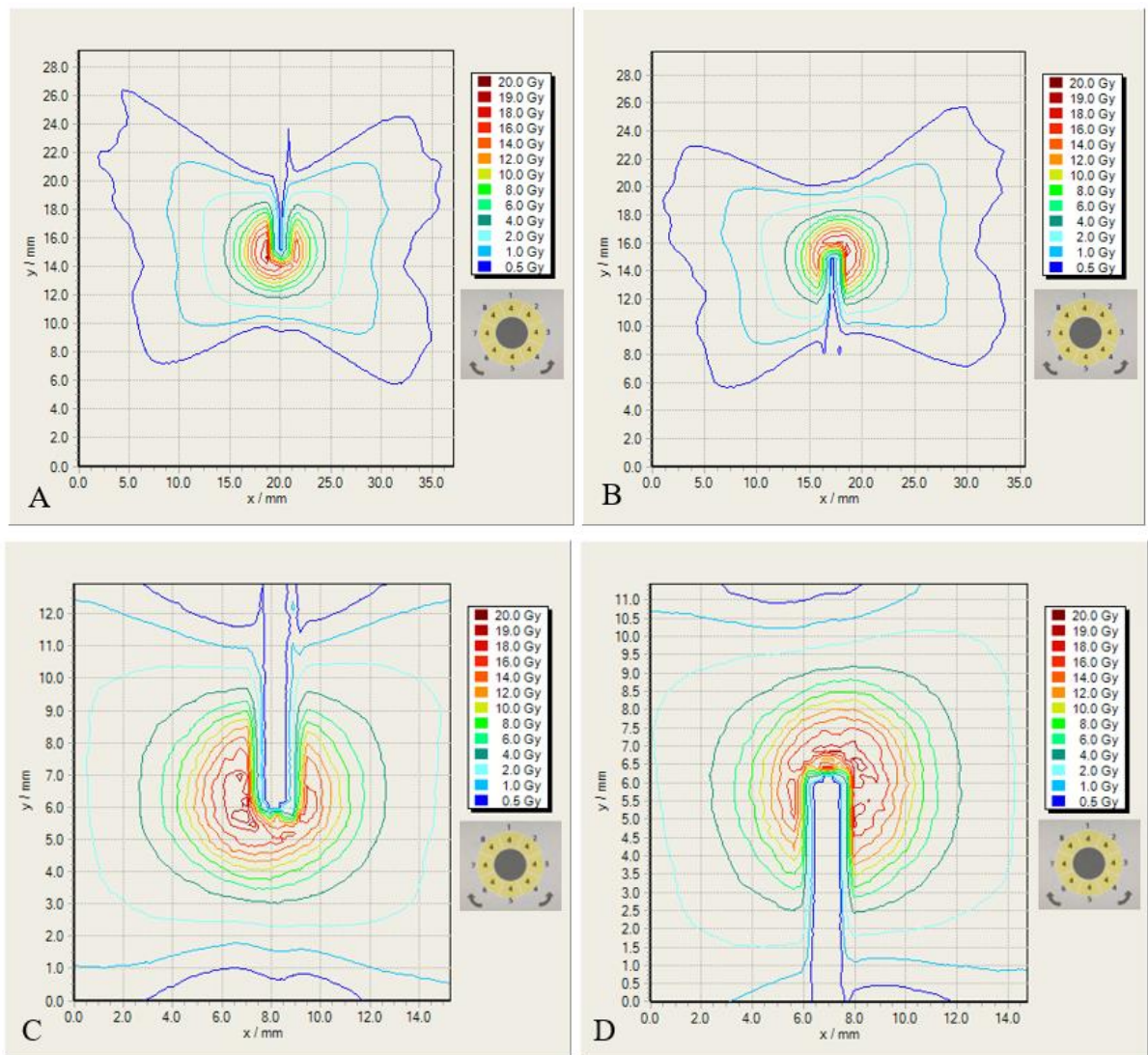


Rysunek 55. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 8 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D). Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

W planie 8 opracowano plan hybrydowy planu 7, w którym pierwsza ekspozycja posiadała zablokowane dwa sektory, natomiast w drugiej ekspozycji zablokowano dwa sektory naprzeciwległe względem pierwszej ekspozycji. Widać zasadniczą różnicę w rozkładzie dawki, szczególnie w płaszczyźnie czołowej (Rys. 55 A). Kształt izodoz w obszarze niskich dawek staje się być rozciągnięty w kierunku niezablokowanych sektorów. Kształt izodzy 10 Gy jest zbliżony do okręgu, natomiast dla dawki >10 Gy izodozy przyjmują kształt okręgu (Rys. 55 C). Rozkład dawki otrzymanej w płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 55 B) w obszarze niskich dawek przyjmuje kształt charakterystycznych „wąsów” jednak łagodniej zakończonych niż w przypadku planu 7. Obszar dawki 10 Gy przypomina bardziej okrąg (dla planu 7 obszar ten przypominał prostokąt), natomiast obszar >10 Gy jest zbliżony kształtem do okręgu (Rys. 55 D).

Dla dawki <0.25 Gy wartość niepewności wynosiła 1.5-5%, dla zakresu dawki 0.25 - 0.5 Gy niepewność ta wynosiła 1.5%, dla zakresu dawki 0.5-1.25 Gy niepewność pomiarowa wynosi 1.5-0.5%, natomiast dla dawki >1.25 Gy niepewność pomiarowa określono na poziomie < 0.25%.

Na rysunku 56 przedstawiono rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej (A, C) i strzałkowej (B, D) wraz z konfiguracją użytej ekspozycji dla planu 9.



Rysunek 56. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 9 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).

W planie 9 zastosowano pojedynczą ekspozycję bez zastosowania zablokowanych sektorów. Plan ten stanowi swego rodzaju plan referencyjny dla planów ze zablokowanymi sektorami. W każdej płaszczyźnie widoczne są charakterystyczne „wąsy”. Takie zbliżone rozkłady otrzymano dla planu 5 oraz 6, gdzie zastosowano plany hybrydowe z jednym zablokowanym sektorem oraz dwoma zablokowanymi sektorami. Dla otrzymanych rozkładów zarówno w płaszczyźnie czołowej (Rys. 56 A) jak i płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 56 B) otrzymano charakterystyczne „wąsy” zakończone bardzo łagodnie (w porównaniu z wcześniejszymi planami). Obszar dawki 10 Gy przyjmuje kształt okręgu na obydwóch płaszczyznach (Rys. 56 C, D).

Dla dawki <0.25 Gy wartość niepewności wynosiła $1.5 - 7\%$, w zakresie dawki $0.5 - 1$ Gy niepewność ta wynosiła $3-0.5\%$, natomiast dla dawki >1 Gy niepewność pomiarowa wynosiła $< 0.25\%$.

Przeprowadzono analizę ilościową rozkładu dawki w płaszczyźnie czołowej (Tabela 7) oraz płaszczyźnie strzałkowej (Tabela 8) wszystkich analizowanych planów leczenia. Dla każdego planu leczenia przedstawiono wymiar x i y izodozy danej dawki: 18 Gy, 16 Gy, 14 Gy, 12 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 6 Gy, 4 Gy, 2 Gy, 1 Gy, 0.5 Gy.

Tabela 7. Pomiary wymiarów X i Y rozkładów dawki z filmów dozymetrycznych dla przekroju czołowego dla dawek 20 Gy, 19 Gy, 18 Gy, 16 Gy, 14 Gy, 12 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 6 Gy, 4 Gy, 2 Gy, 1 Gy, 0.5 Gy.

Dawka [Gy]	20		19		18		16		14	
Wymiar [mm]	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Nr planu										
1	-	-	-	-	-	-	4.00	3.25	4,20	4.00
2	-	-	-	-	-	-	4.25	3.0	4.00	3.50
3	-	-	-	-	2.00	1.50	3.50	4.5	4.00	4.00
4	-	-	-	-	3.60	2.50	4.00	3.5	5.00	3.80
5	-	-	-	-	3.00	2.50	4.00	3.25	5.00	4.20
6	-	-	-	-	2.00	2.00	4.00	3.5	5.00	3.80
7	-	-	-	-	-	-	3.75	4.0	4.00	3.30
8	-	-	-	-	2.00	2.00	3.75	3.50	5.20	3.70
9	-	-	-	-	3.00	1.50	4.00	3.25	5.20	3.50
Dawka [Gy]	12		10		8		6		4	
Wymiar [mm]	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Nr planu										
1	5.00	4.40	5.80	5.00	6.50	5.80	7.70	6.20	10.10	6.80
2	4.60	4.20	5.80	4.60	6.40	5.20	6.80	5.50	9.60	6.60
3	5.00	4.30	5.40	4.80	6.00	5.20	7.00	6.00	8.60	7.20
4	5.40	4.50	6.00	5.00	6.60	5.40	7.80	6.00	10.00	6.60
5	5.80	4.50	6.40	5.00	7.60	5.50	8.40	6.00	10.40	6.80
6	5.40	4.10	6.00	5.00	7.00	5.50	8.00	5.90	10.20	6.60
7	4.80	4.10	5.00	4.80	5.80	5.20	6.40	6.00	7.60	6.80
8	5.40	4.00	5.80	4.80	6.40	5.30	7.60	5.80	9.00	6.80
9	5.80	4.20	6.00	4.80	7.00	5.20	8.20	6.00	10.00	6.80
Dawka [Gy]	2		1		0.5					
Wymiar [mm]	X	Y	X	Y	X	Y				
Nr planu										
1	16.50	8.80	26.00	16.00	37.50	23.80				
2	18.50	8.60	25.00	13.80	37.50	21.60				
3	12.00	8.00	17.00	9.50	27.00	14.70				
4	16.50	8.40	24.00	13.60	35.00	21.00				
5	15.00	8.00	23.50	13.00	35.00	22.60				
6	15.00	8.00	23.50	12.80	35.50	22.20				
7	9.00	8.00	11.00	9.50	12.60	11.00				
8	12.50	8.00	20.00	11.00	30.00	18.00				
9	15.00	8.00	22.50	12.00	34.00	20.44				

Tabela 8. Pomiary wymiarów X i Y rozkładów dawki z filmów dozymetrycznych dla przekroju strzałkowego dla dawek 20 Gy, 19 Gy, 18 Gy, 16 Gy, 14 Gy, 12 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 6 Gy, 4 Gy, 2 Gy, 1 Gy, 0.5 Gy.

Dawka [Gy]	20		19		18		16		14	
Wymiar [mm]	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Nr planu										
1	-	-	-	-	-	-	4.25	3.25	4.60	3.30
2	-	-	2.00	2.00	4.00	2.50	4.50	3.00	5.40	3.90
3	-	-	-	-	-	-	4.75	4.50	5.40	4.00
4	-	-	-	-	-	-	5.50	3.50	6.00	4.00
5	-	-	-	-	-	-	4.50	3.25	5.00	3.50
6	-	-	-	-	-	-	4.00	3.50	4.60	3.10
7	-	-	-	-	4.00	1.80	5.00	4.00	6.00	3.50
8	-	-	-	-	-	-	4.50	3.50	5.00	3.10
9	-	-	-	-	2.00	2.00	4.00	3.25	4.50	3.50
Dawka [Gy]	12		10		8		6		4	
Wymiar [mm]	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Nr planu										
1	6.20	4.30	7.00	4.70	8.00	5.20	9.40	6.10	11.60	7.00
2	6.20	4.60	6.60	5.00	7.80	5.40	9.40	6.00	11.50	7.00
3	6.20	4.20	7.00	4.80	8.00	5.50	9.40	6.10	11.50	7.00
4	6.40	4.40	7.00	5.00	8.00	5.50	9.20	6.00	12.00	6.60
5	5.80	4.50	6.60	5.00	7.40	5.60	8.60	6.50	10.20	7.10
6	5.60	4.00	6.00	4.50	7.40	5.00	8.00	6.00	10.00	7.00
7	7.00	4.50	7.80	5.00	9.00	5.50	10.80	6.30	13.20	8.00
8	6.00	3.80	6.60	4.50	7.60	5.00	9.00	5.80	11.00	7.00
9	5.20	4.00	6.00	4.70	7.00	5.50	8.00	6.00	9.80	6.60
Dawka [Gy]	2		1		0.5					
Wymiar [mm]	X	Y	X	Y	X	Y				
Nr planu										
1	18.00	11.20	27.50	17.20	44.50	28.00				
2	17.50	10.00	26.50	15.80	43.50	26.60				
3	17.50	10.60	26.50	16.40	42.50	27.60				
4	16.50	10.00	25.00	15.80	33.50	26.00				
5	15.00	9.60	23.00	14.40	35.50	23.00				
6	15.00	9.00	22.50	14.20	35.00	23.00				
7	20.50	12.80	31.00	21.00	55.00	34.20				
8	17.00	10.00	25.00	15.80	39.50	25.00				
9	14.00	9.00	20.50	12.00	32.00	20.00				

W płaszczyźnie czołowej dla obszarów niskich dawek (1-0.5 Gy) największy wymiar odnotowano dla planu 1 oraz 2 ($x_{1,2}=37.5$, $y_1=23.8$, $y_2=21.6$) czyli dla planów, gdzie zastosowano zablokowanie 3 sektorów w jednej ekspozycji (Plan 1) oraz plan hybrydowy, gdzie w pierwszej ekspozycji zablokowano 3 sektory a druga pozostała niezablokowana,

natomiast najmniejszy wymiar odnotowano dla planu 7 ($x=12,6$, $y=11$), czyli planu silnie zblokowanego (4 zblokowane sektory w jednej ekspozycji).

Dla obszarów niskich dawek (1-0.5 Gy) największy wymiar w płaszczyźnie strzałkowej ($x=55$, $y=34.2$) odnotowano dla planu 7, w którym zastosowano pojedynczą ekspozycję z 4 zblokowanymi sektorami, czy ekspozycji silnie zblokowanej z kolei najniższy wymiar x i y w płaszczyźnie strzałkowej odnotowano dla Planu 9 czyli ekspozycji bez użycia zblokowanych sektorów.

Charakterystyczną izodozą w czasie analizy planów stała się izodoza 10 Gy. Według analizy izodozę 10 Gy można traktować jako izodozę przejściową między obszarem niższych dawek a obszarem dawek wysokich. W płaszczyźnie czołowej izodoza ta przyjmuje największy wymiar dla Planu 5 ($x=6.4$, $y=5.0$), natomiast najniższą wartość określono dla Planu 3 ($x=5.4$, $y=4.8$). Dla płaszczyzny strzałkowej izodoza 10 Gy przyjmuje z kolei największy wymiar dla Planu 7 ($x=7.8$, $y=5.0$) a najmniejszy dla Planu 9 ($x=6.0$, $y=4.7$).

Otrzymane wyniki świadczą o przydatności rozkładu dawki w wielu płaszczyznach, dzięki czemu z danej płaszczyzny można odczytać inne informacje dotyczące tego samego planu leczenia. Dla planów z zastosowaniem zblokowanych sektorów widać, że w płaszczyźnie czołowej rozkład dawki zawęża się wraz z liczbą zblokowanych sektorów aż do kształtu okręgów (dla 4 zblokowanych sektorów w ekspozycji) natomiast w płaszczyźnie strzałkowej odwrotnie – rozkład dawki silnie się rozciąga.

5.3.2 Pomiar rozkładów dawek za pomocą detektorów żelowych

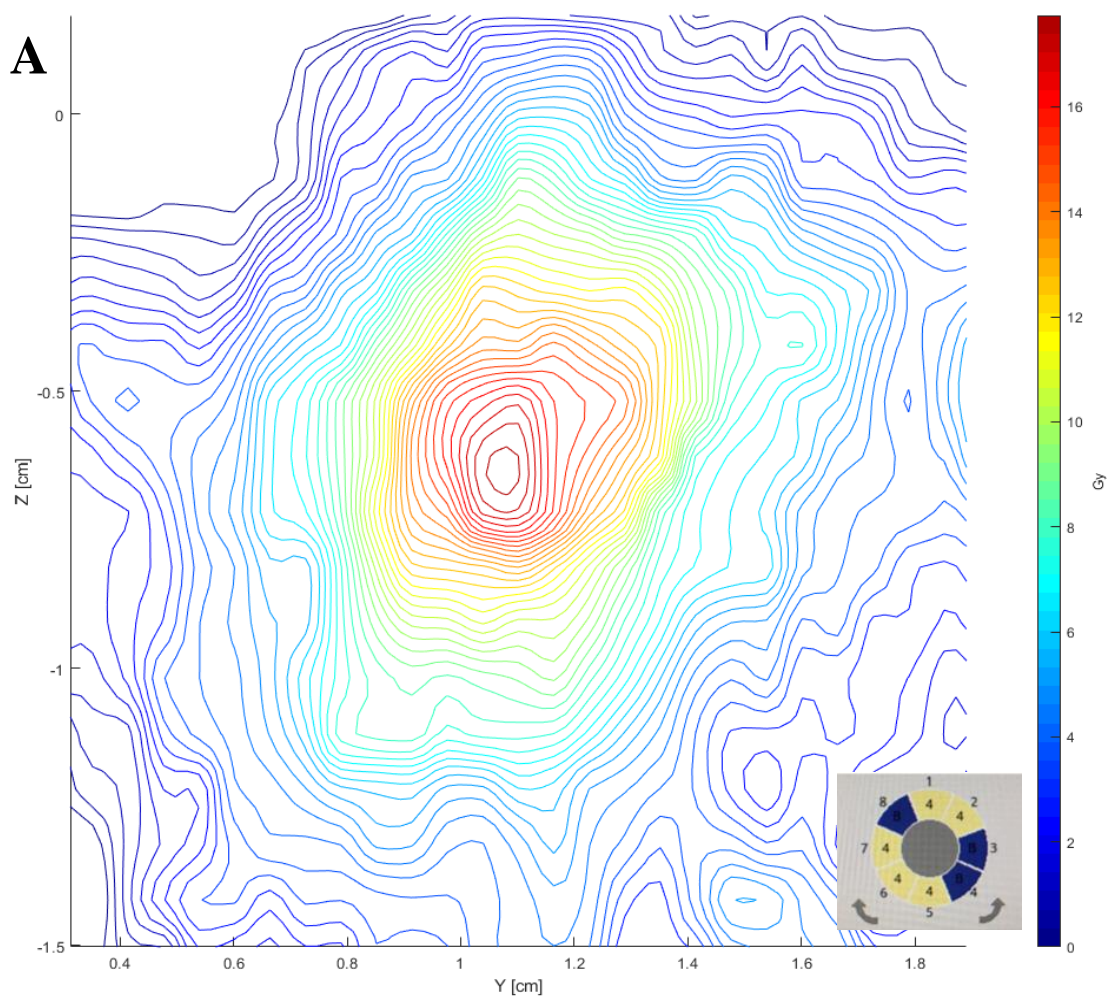
Do analizy obrazów detektorów żelowych opracowano skrypt w programie MATLAB, dzięki współpracy z fizykiem medycznym z Katowickiego Centrum Onkologii. Opracowany skrypt działał sekwencyjnie, z uwzględnieniem obrazu referencyjnego detektora żelowego. Każdorazowo wczytywano i składano serię obrazów danych detektorów w jedną macierz 3D wraz z zachowaniem zapisanych w formacie DICOM informacji m.in. o rozmiarze voksela. W pierwszym etapie pracy skrypt na podstawie analizy histogramu „wycinał” tło o niskim sygnale. Kolejno, zastosowano operację morfologiczną, w celu pozbycia się fałszywego sygnału poza obszarem detektora np. z ramy stereotaktycznej. Kolejnym krokiem było wyrównanie sygnału zebranych obrazów. Otrzymana nierówność sygnałów wynikała m.in. ze spadku sygnału wraz z odległością od cewek. Dla kierunków X, Y i Z detektora, algorytm, na podstawie analizy histogramu, definiował sygnał od wody i na tej podstawie wyznaczał zależność liniową sygnału od

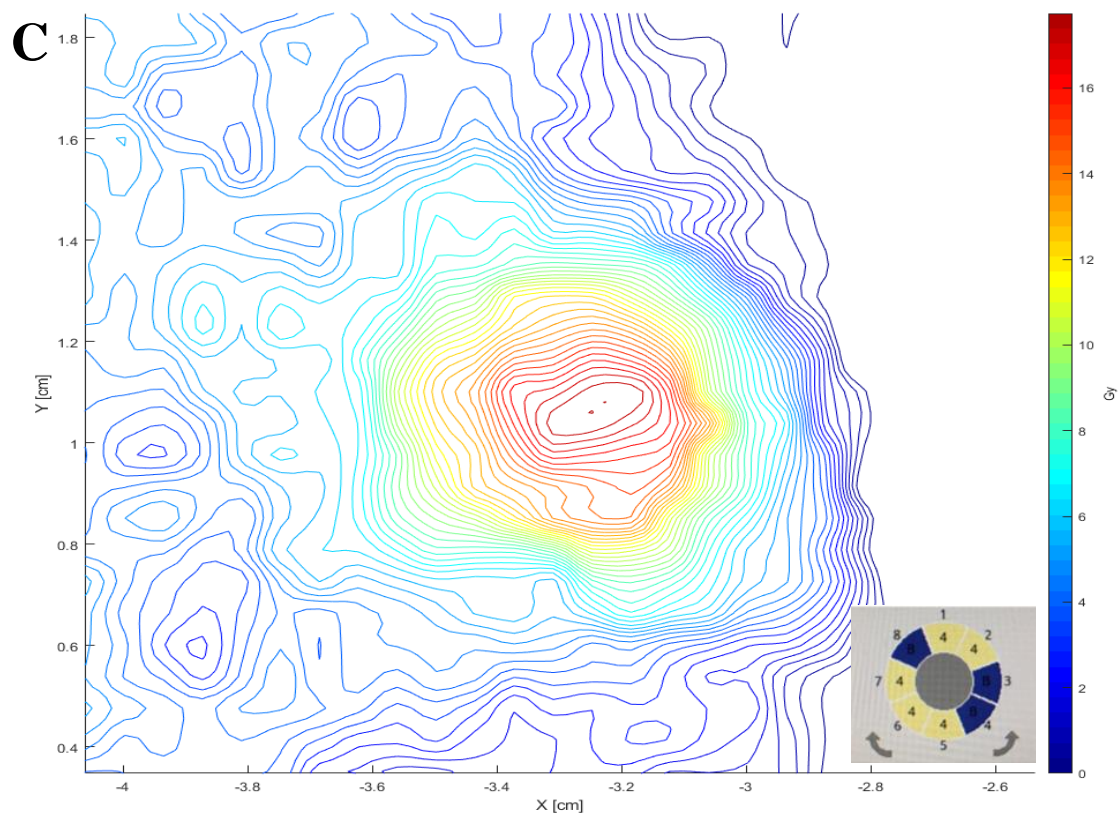
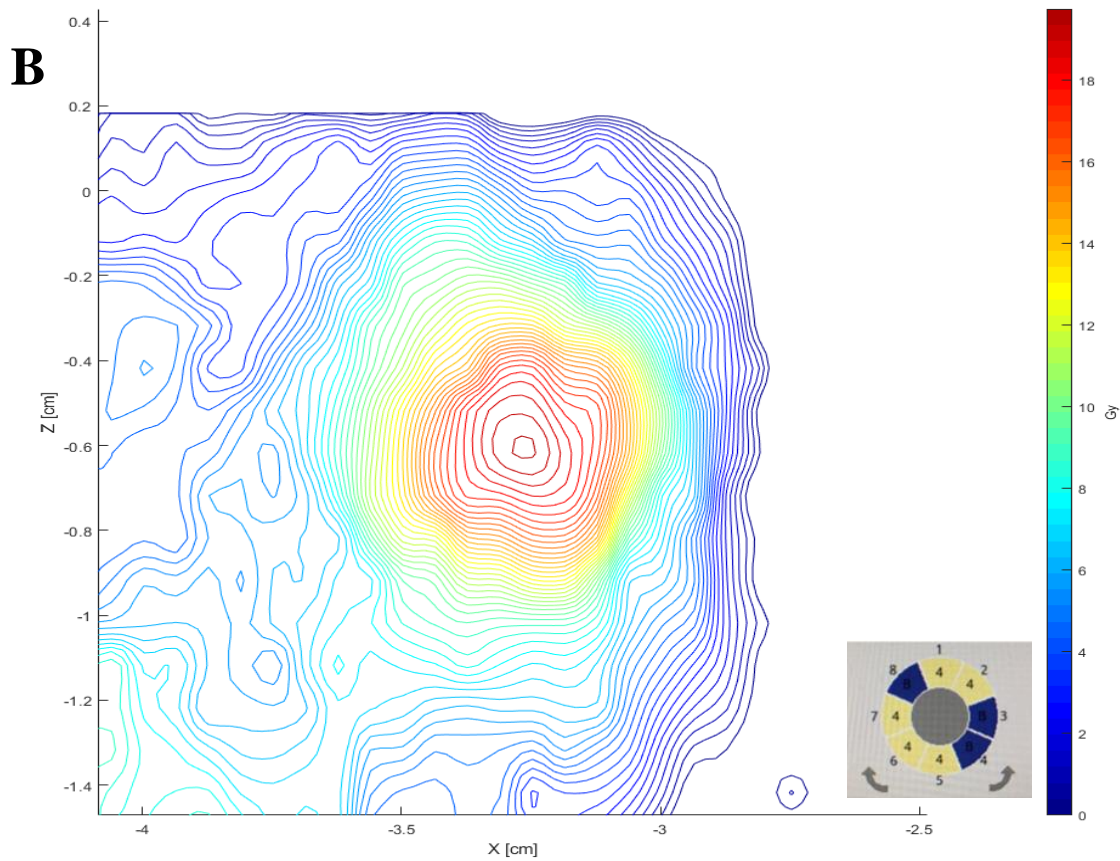
położenia warstwy w przestrzeni. Do tej zależności system dopasowywał prostą, której parametry były użyte do wyrównania obrazu w danym kierunku. Do tak przygotowanych danych, na podstawie analizy histogramu, dobierano automatycznie punkt odcięcia dla żelu, przyjmując założenie, że sygnał z żelu jest mocniejszy od sygnału od reszty fantomu. Kolejno, dokonywano segmentacji obrazu, w trakcie, której określano środek i rozmiary każdego z detektorów. W celu usunięcia artefaktów powstałych przy obrazowaniu RM na granicy dwóch ośrodków żel-powietrze i żel-woda, które występują szczególnie na brzegach żelu definiowano elipsoidę rozmiaru połowy obszaru żelu w centrum geometrycznym detektora. W wyciętym środku żelu ponownie określano centrum, ale tym razem ważoną wartością odpowiedzi a nie geometrycznego. Jak poprzednio, w nowo znalezionym centrum zbudowano eliptyczną maskę 3D i kolejno wycięto ją z oryginalnego obrazu. W końcowym efekcie uzyskano elipsę, której środek jest ważonym centrum napromieniania o rozmiarze połowy wielkości żelu (wartość regulowana), którą poddano analizie i uzyskano następujące wartości sygnału: średnia, mediana, odchylenie std., maksymalna, minimalna. Po zastosowaniu otrzymanych współczynników regresji liniowej kalibracji detektorów żelowych przy użyciu akceleratora liniowego (podrozdział 5.2.2), w ostatnim etapie analizy wygenerowano rozkłady dawek w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X dla każdego detektora w wartościach dawki bezwzględnej.

W czasie analizy obrazów RM ujawniło się kilka istotnych czynników mających wpływ, na jakość analizy. Po pierwsze, wystąpił gradientu sygnału RM widoczny od lewej do prawej strony obrazu, co szczególnie widać na obrazach zanalizowanych detektorów (często wysoki sygnał występuje z jednej strony detektora). Efekt ten ma nieznaczny wpływ na rozkład dawki w detektorze, jednak na przykład dla Planu 6 we wszystkich trzech płaszczyznach efekt jest bardzo widoczny. Ważną kwestią jest także umiejscowienie detektora w cewce w czasie wykonywania RM. Im dalej od izocentrum aparatu tym słabszy jest sygnał. Problemem ponadto okazał się fakt, że RM rejestruje sygnał w danym czasie to znaczy otrzymany obraz nie jest powtarzalny przy każdym wykonaniu tej samej sekwencji dla tego samego detektora. W celu zachowania odpowiedniego przyjętego czasu między napromienianiem a odczytem detektora, RM dla każdego detektora wykonywano osobno. Na działanie RM oraz jakość uzyskanych obrazów RM mają wpływ również warunki atmosferyczne. Powyższe cechy mają wpływ na otrzymany sygnał RM badanych detektorów, co ma wpływ na jakość analizy.

Na rysunkach 57-66 przedstawiono rozkłady dawek uzyskane przy zastosowaniu detektorów żelowych dla Planów 1-9 w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X uzyskanych z obrazowania RM każdego detektora po napromienianiu. Dla detektorów żelowych w niniejszych badaniach płaszczyzna X-Y, Y-Z oraz Z-X detektora nie jest adekwatna do płaszczyzny X-Y, Y-Z oraz Z-X urządzenia GK, dlatego otrzymane rozkłady dawki dla filmów dozymetrycznych danego planu będą się różniły od rozkładów dawki otrzymanych przy użyciu detektora żelowego w danej płaszczyźnie. Rozkłady dawki dla detektorów żelowych przedstawiono w skali wartości bezwzględnej dawki, w zakresie dawki od 0.5 Gy (kolor granatowy) do 20 Gy (kolor czerwony). W czasie analizy detektorów żelowych określono kształt oraz wymiar obszaru o najwyższym sygnale w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X detektora.

Na rysunku 57 A, B, C przedstawiono graficzną analizę detektora żelowego dla planu 1 w płaszczyźnie A) Z-Y, B) Z-X oraz C) Y-X oraz układ użytych sektorów.



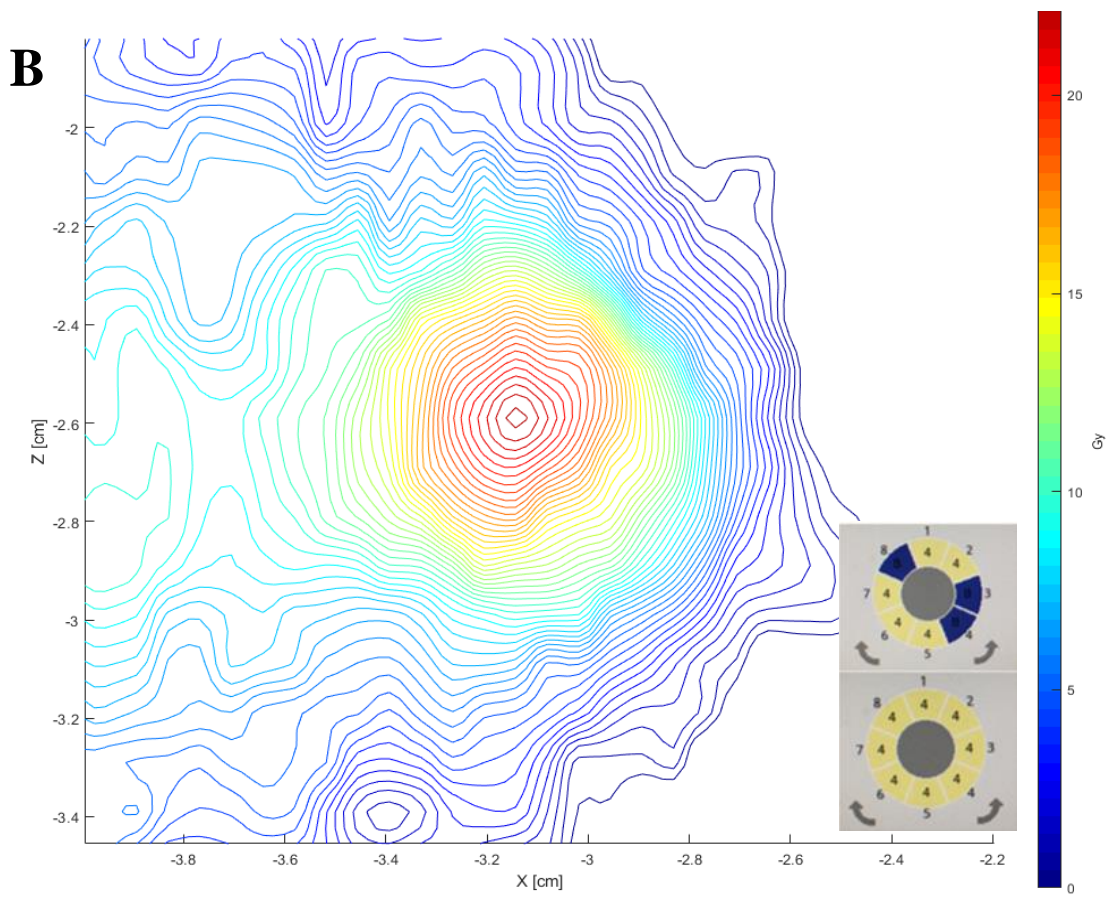
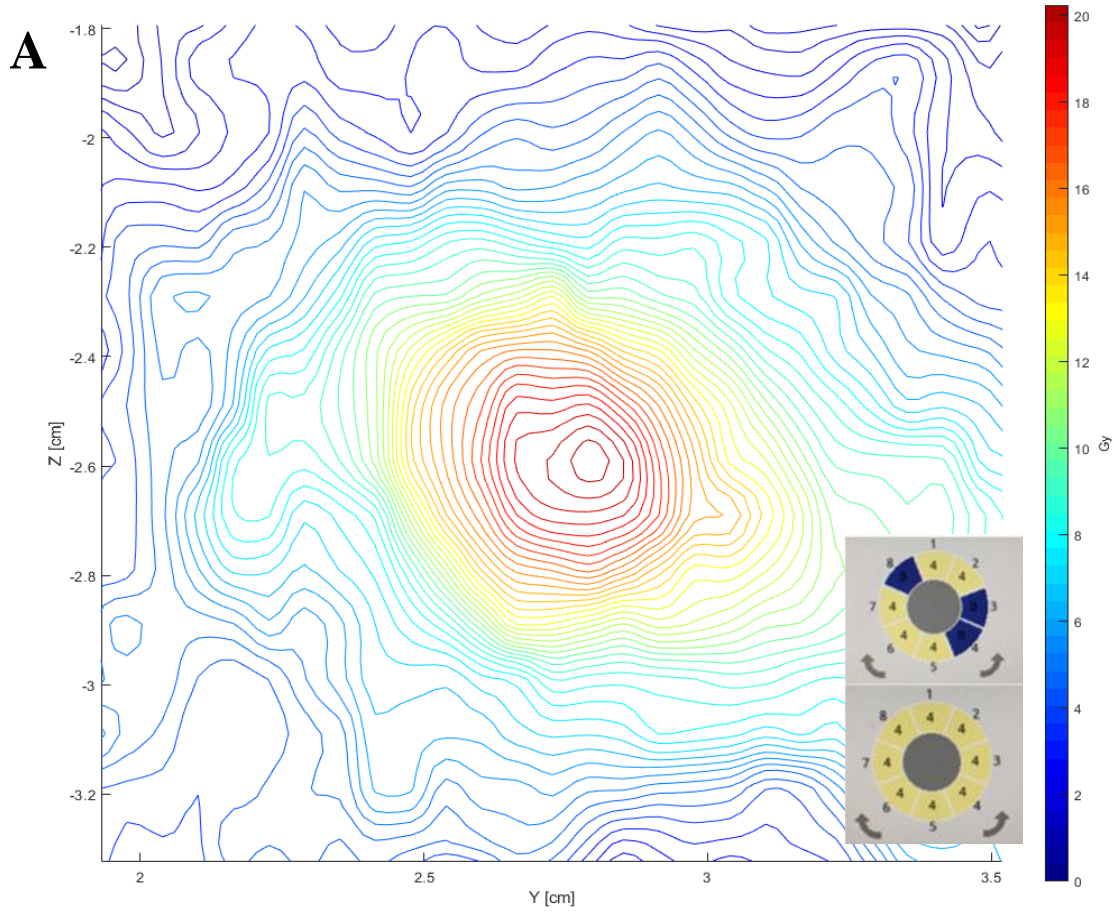


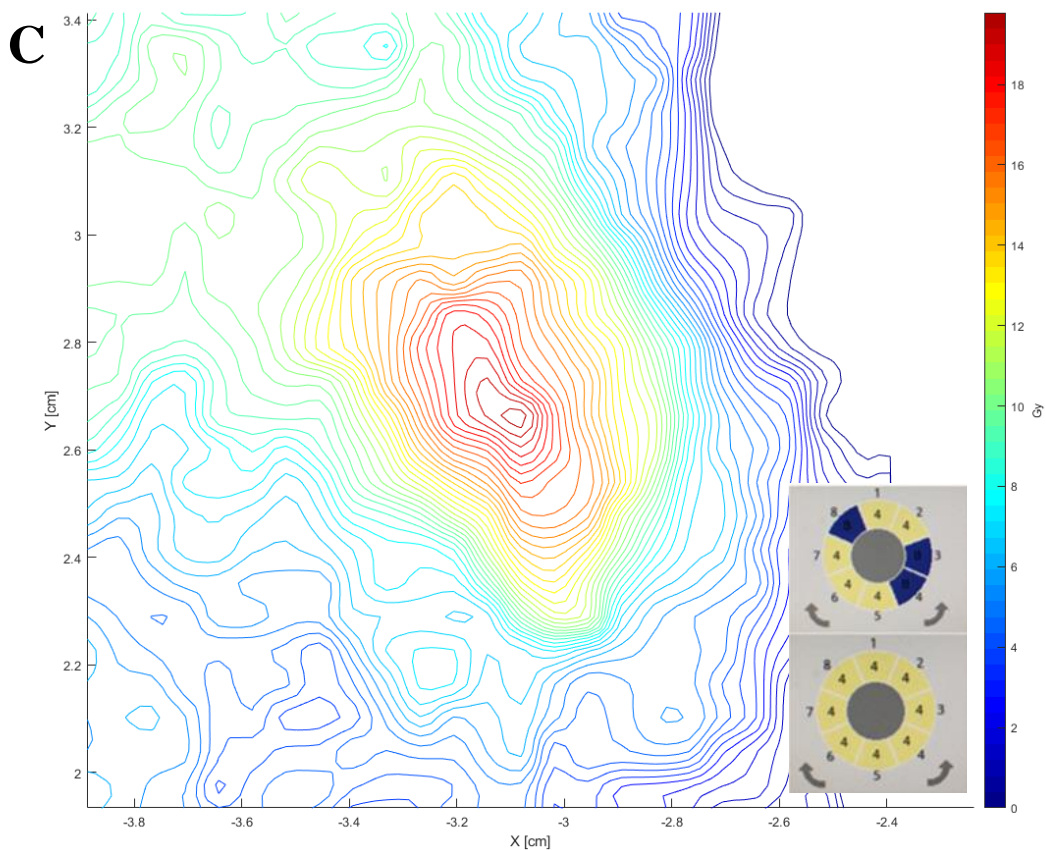
Rysunek 57. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie A) Z-Y, B) Z-X, C) Y-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 1 (źródło własne).

W planie 1 zastosowano pojedynczą ekspozycję zblokowaną w trzech sektorach (zgodnie z rysunkiem 57) gdzie w sektorach niezblokowanych użyto kolimatorów 4 mm. Na Rysunku 57 A, B, C przedstawiono odpowiednio trzy płaszczyzny detektorów z rozkładem dawki w barwie kolorowej (adekwatnej do dawki opisanej w legendzie każdego rozkładu w danej płaszczyźnie). Poza widocznym zarysowanym obszarem rozkładu dawki, szczególnie dla płaszczyzny Z-X (Rys. 57 B) oraz Y-X (Rys. 57 C) widoczny jest poszerzony obszar dla dawki 6 - 8 Gy w kierunku niskich wartości osi X. Otrzymany sygnał wynika z wcześniej opisanego gradientu sygnału RM, który w tym przypadku pojawia się w osi X badanego detektora. Otrzymane rozkłady dawki w każdej z trzech płaszczyzn napromienionego detektora żelowego różnią się nieco względem siebie. Występujące silnie zagęszczone obszary izodoz świadczą o wysokim gradiencie generowanym przy zastosowaniu pojedynczej ekspozycji przy użyciu kolimatora 4 mm. Kształt otrzymanych rozkładów dawek różni się w zależności od wybranej płaszczyzny. W płaszczyźnie Z-Y (Rys. 57. A) obszar dawki dla 6 – 12 Gy jest wydłużony wzdłuż osi Z. Powyżej dawki 12 Gy izodozy zaczynają skupiać się w danym obszarze. Dla dawki powyżej 16 Gy kształt jest zbliżony do prostokąta, natomiast powyżej 16 Gy kształt izodoz jest zbliżony do okręgu. W płaszczyźnie Z-X (Rys. 57 B) obserwuje się nieco rozciągnięcie rozkładu dawek poniżej 12 Gy w kierunku osi Z. Widać silne zagęszczenie rozkładu izodoz wokół obszaru napromienionego, co świadczy o wysokim gradiencie dawki w tych miejscach. Obszar dawki powyżej 12 Gy jest nieco mniej symetryczny. Dla dawki powyżej 18 Gy obszar coraz bardziej przypomina okrąg. Natomiast w płaszczyźnie Y-X obszar dla dawek w zakresie 6 – 12 Gy jest raczej symetryczny względem osi Y i X. Dla dawki 12 Gy kształt ten przypomina nieregularny okrąg a w obszarze dawki powyżej 18 Gy obszar dawki jest elipsą.

Widoczne rozciągnięcie rozkładu dawki wzdłuż osi Y dla Planu 1 płaszczyzny czołowej filmu dozymetrycznego (Rys. 44A) znajduje odzwierciedlenie w płaszczyźnie Z-Y Planu 1 detektora żelowego. Charakterystyczne „wąsy” widoczne w płaszczyźnie strzałkowej dla tego planu dla filmów dozymetrycznych (Rys. 44B) nie są tak widoczne w żadnej z analizowanych płaszczyzn detektora żelowego. Obszar wysokich dawek (powyżej 10 Gy) dla żeli dozymetrycznych przyjmuje bardziej nieregularne kształty niż w przypadku rozkładów dawki otrzymanych dla tego obszaru w filmach dozymetrycznych dla Planu 1.

Na rysunku 58 A, B, C przedstawiono graficzną analizę detektora żelowego dla planu 2 w płaszczyźnie A) Z-Y, B) Z-X oraz C) Y-X oraz układ użytych sektorów.



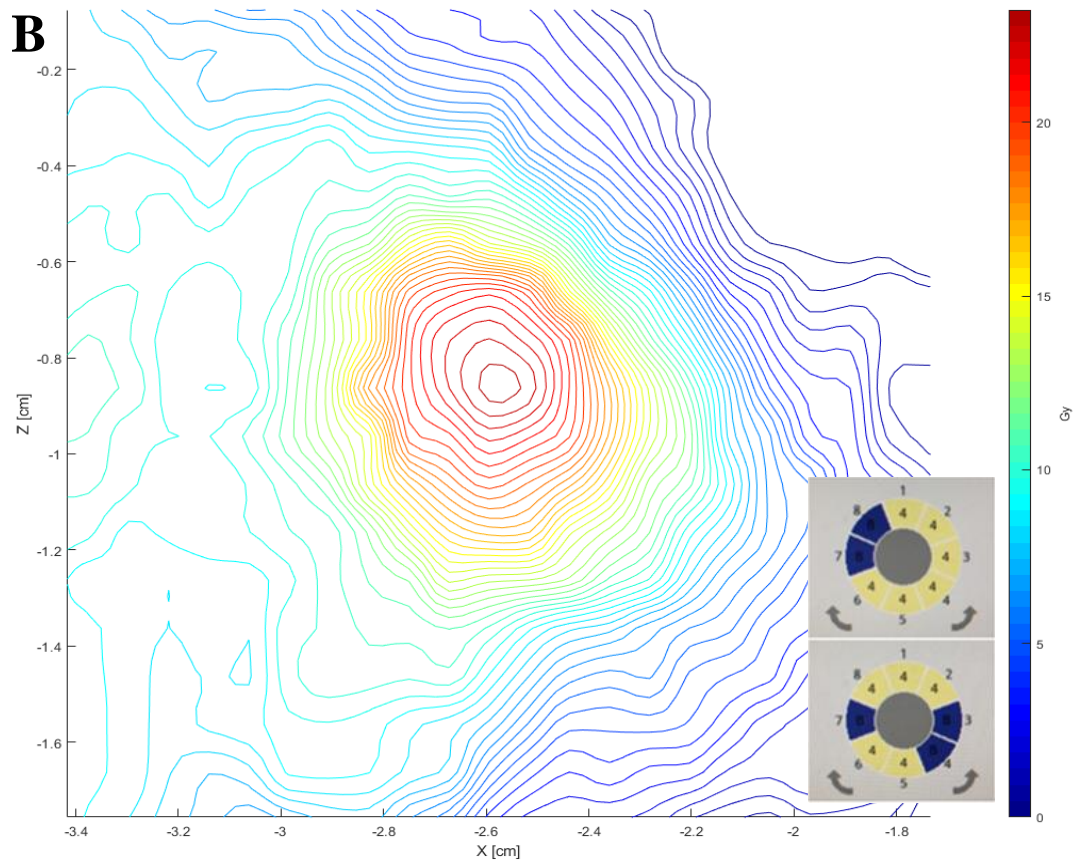
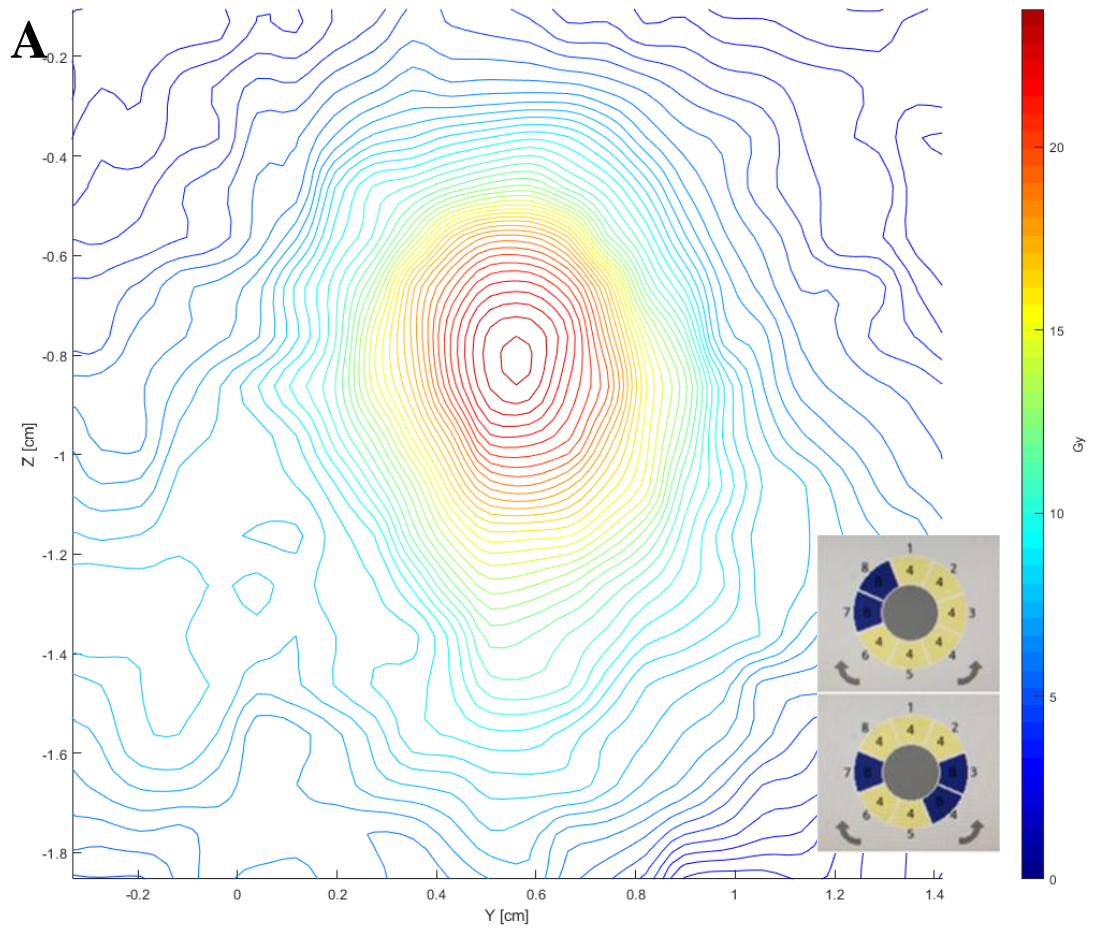


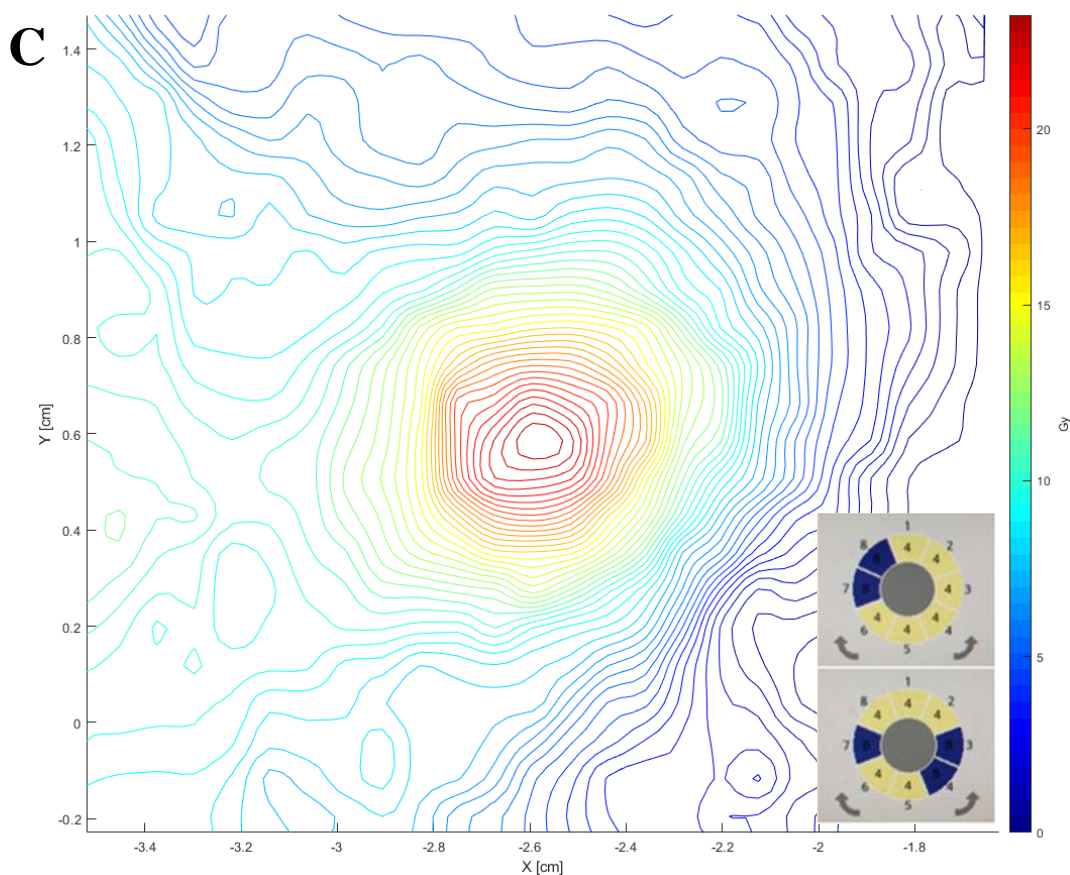
Rysunek 58. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 2 (źródło własne).

Na Rysunku 58 A, B, C przedstawiono rozkłady dawki dla Planu 2 w płaszczyźnie A) X-Y, B) Y-Z oraz C) Z-X detektora żelowego. W plan 2 jest planem hybrydowym planu 1. Zastosowano dwie ekspozycje promieniowania gdzie w pierwszym przypadku zastosowano taki sam układ blokowanych sektorów jak w planie 1 natomiast w drugiej ekspozycji nie zastosowano blokowanego sektora. We wszystkich płaszczyznach otrzymany rozkład dawek jest bardzo zbliżony do rozkładu dawek Planu 1, ale ma łagodniejszy przebieg. Także w rozkładzie dawek dla płaszczyzny Y-Z (Rys. 58 B) oraz Z-X (Rys. 58 C) widoczny jest obszar gradientu dawki w obszarze niskich wartości osi X. Efekt ten jest spowodowany wystąpieniem gradientowego sygnału fałszywego w detektorze poza obszarem napromieniania. Obszary dawki poniżej 6 Gy w każdej z płaszczyzn przyjmuje nieregularne kształty. Obszar izodozy 10 Gy w płaszczyźnie Z-Y (Rys. 58 A) jest nieco wydłużony i przyjmuje kształt elipsy w kierunku osi Y. Natomiast dla dawki powyżej 12 Gy kształt izodoz przypomina okrąg. Jednak w obszarze wysokich dawek (powyżej 18 Gy) kształt otrzymanej izodozy jest nieregularny i nieco różni się od okręgu. W płaszczyźnie Z-X (Rys. 58 C) otrzymany rozkład izodoz w obszarze dawki powyżej 6 Gy coraz bardziej kształtem przypomina okrąg. W tej płaszczyźnie szczególnie

dostrzec można silne zagęszczone obszary izodoz świadczące o wysokim gradiencie dawki. Powyżej dawki 10 Gy obszar rozkładów dawki zdecydowanie przyjmuje kształt okręgu aż do obszaru dawki 20 Gy. Natomiast w płaszczyźnie Y-X (Rys. 58 C) dla obszaru dawki 10 – 12 Gy kształt izodoz jest silnie nieregularny, wydłużony w kierunku osi Y. Nieregularny, wydłużony kształt izodoz powtarza się aż do dawki 18 Gy. W tej płaszczyźnie szczególnie można zaobserwować wpływ blokowanych ekspozycji na kształt rozkładu dawki. W tym przypadku należy podkreślić, że wagi obu zastosowanych ekspozycji różniły się względem siebie. Dla ekspozycji zblokowanej waga wynosiła 1.00, natomiast ekspozycja bez blokowanych sektorów posiadała wagę 0.3, czyli trzy razy mniejszą niż pierwszej ekspozycji. Oznacza to mniejszy, około trzy razy, wpływ niezblokowanej ekspozycji na kształt rozkładów dawek w tym planie leczenia. Widoczny jest szczególnie wpływ zblokowanej ekspozycji na rozkład dawki.. Na podstawie otrzymanych rozkładów dawek planu 1 i 2 można stwierdzić, że otrzymany rozkład planu hybrydowego (Plan 2) jest łagodniejszy w całym swoim przebiegu i obrysie, lecz obszar niskich dawek jest zdecydowanie bardziej rozciągnięty niż dla planu 1, gdzie otrzymany rozkład dawki w całym swoim zakresie wydaje się być, w każdej z płaszczyzn, skupiony w określonym obszarze napromienianego detektora. Porównując z rozkładami dawki otrzymanymi za pomocą filmów dozymetrycznych dla planu 2 można znaleźć szczególne podobieństwo w rozkładzie dawek dla płaszczyzny Y-X detektora żelowego (Rys. 58 C) z rozkładami dawki dla płaszczyzny czołowej dla filmów dozymetrycznych (Rys. 49 A, C), jednak rozkład dawki >10 Gy dla filmów dozymetrycznych jest bardziej regularny niż dla żeli dozymetrycznych.

Na rysunku 59 A, B, C przedstawiono graficznie rozkłady izodoz dla planu 3 z zastosowaniem detektora żelowego odpowiednio dla płaszczyzny A) Z-Y, B) Z-X oraz C) Y-X.



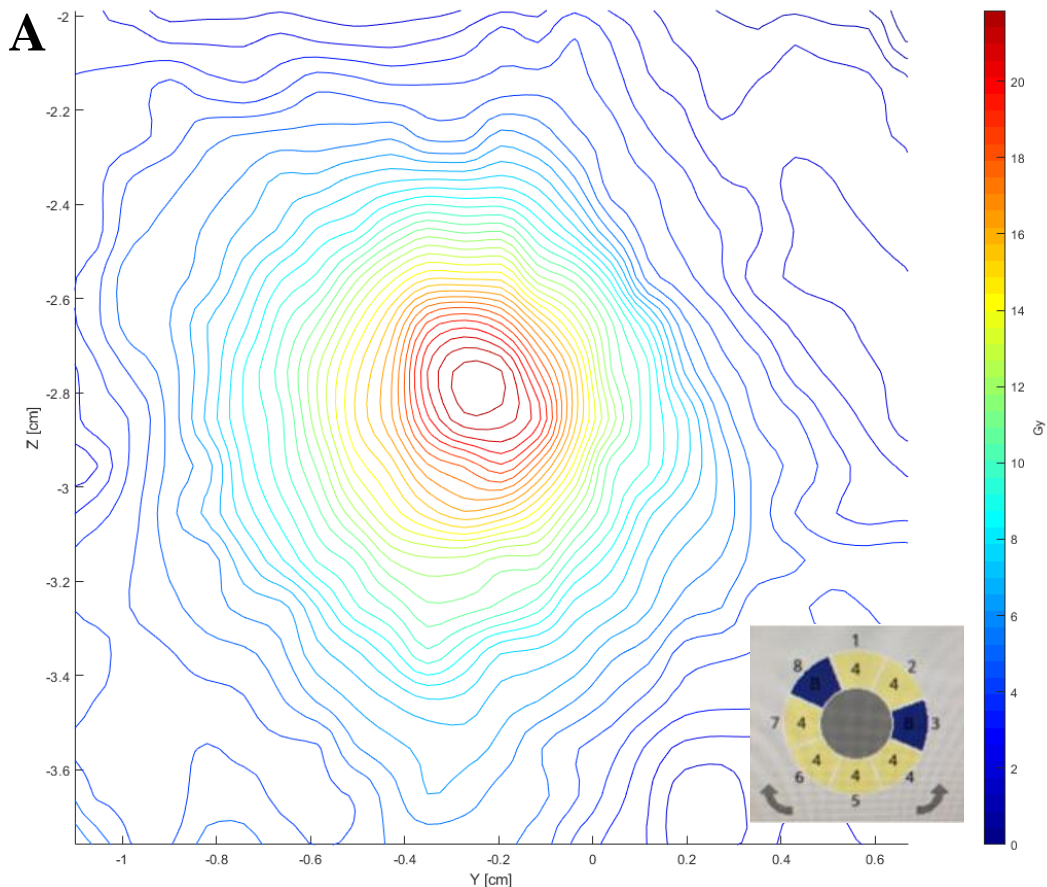


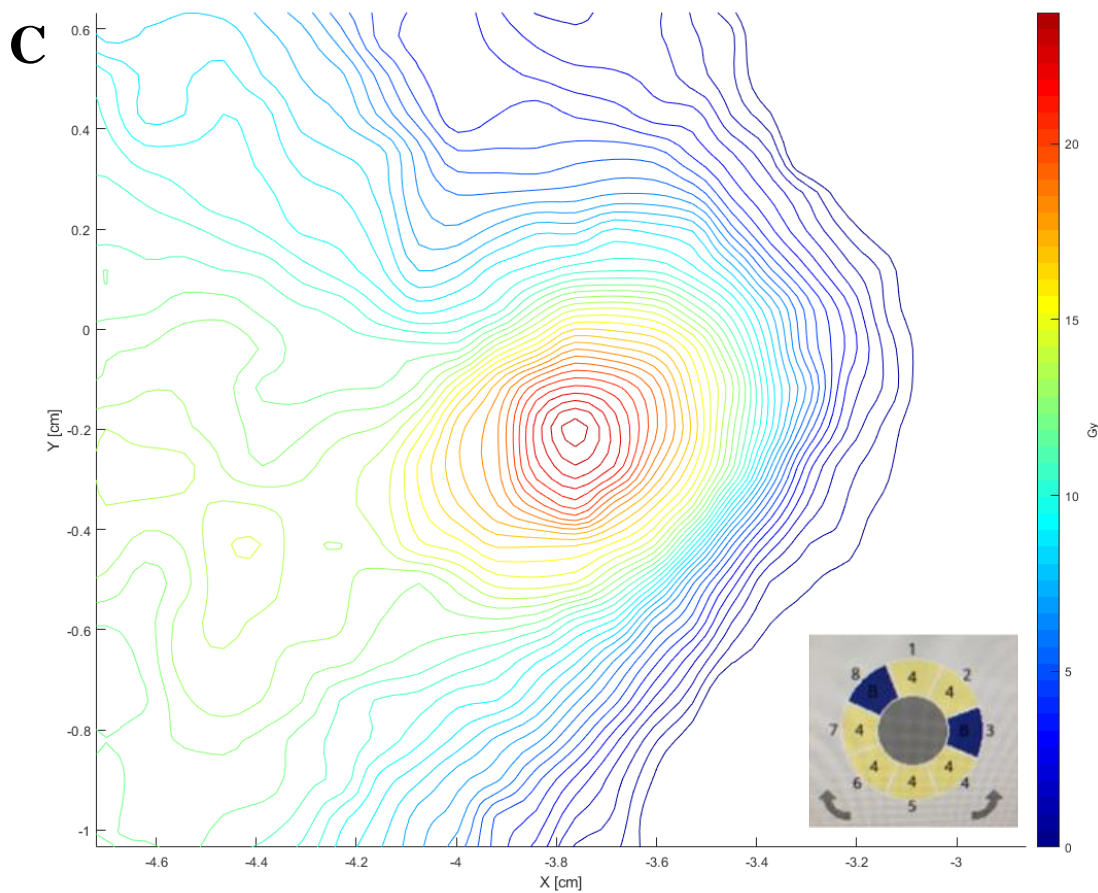
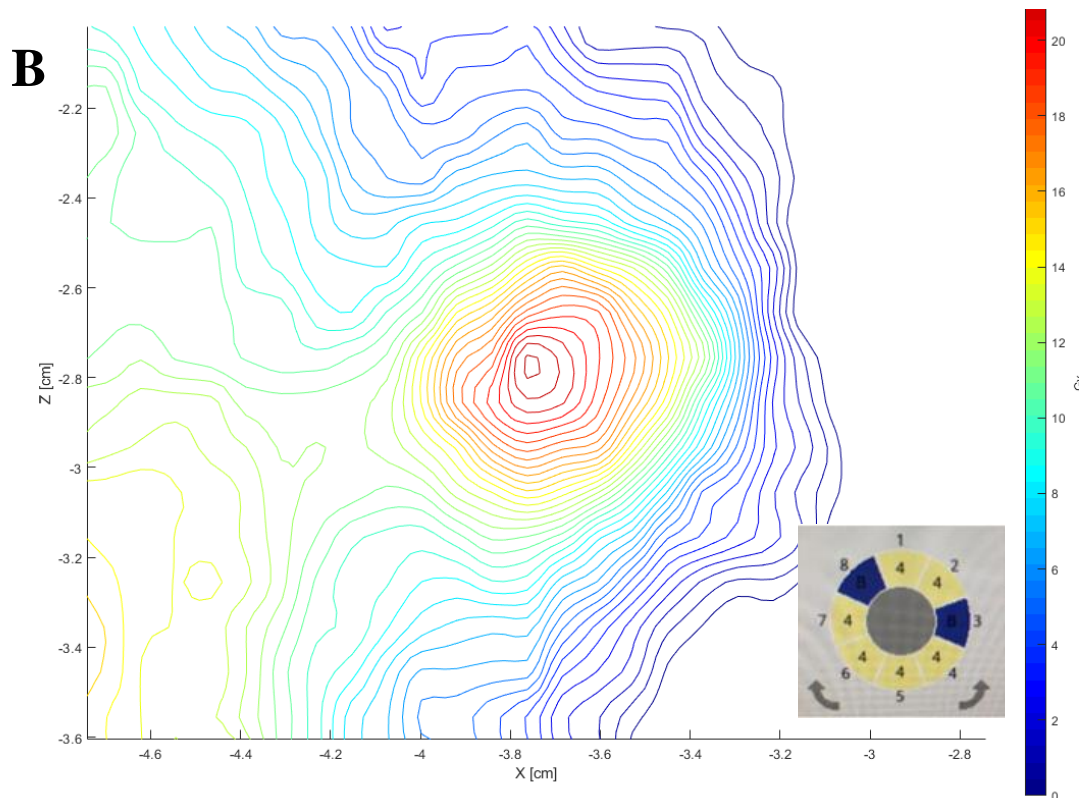
Rysunek 59. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu 3 w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów (źródło własne).

Na rysunku 59 A, B, C przedstawiono rozkłady izodoz otrzymane przy zastosowaniu detektorów żelowych dla planu 3, gdzie użyto plan hybrydowy dwóch ekspozycji, w którym pierwsza ekspozycja posiadała dwa, obok siebie zblokowane sektory, natomiast druga trzy zblokowane sektory. Efekt występującego gradientu sygnału przekładający się na obszar podwyższonej dawki (4 – 5 Gy) jest również widoczny w tej analizie w obszarze niskich wartości osi X (Rys. 59 B) oraz (Rys. 59 C). W każdej z trzech płaszczyzn widać, że izodozy od 10 Gy zaczynają skupiać się w obszarze napromienionym. Ponadto, w każdej z płaszczyzn detektora w rozkładach dawki widoczne jest silne zagęszczenie izodoz świadczące o wysokim gradiencie dawki stosowanej techniki napromieniania. W płaszczyźnie Z-Y w obszarze dawki 12 – 15 Gy obserwuje się rozciągnięcie obszaru w kierunku osi Z. Również dla dawki powyżej 16 Gy kształt izodoz wydaje się być nieco rozciągnięty w kierunku osi Z. W płaszczyźnie Z-X obszar dawki 15 Gy jest nieregularny, nieco wydłużony w kierunku osi Z. Natomiast dla obszaru powyżej 16 Gy kształt izodoz nabiera regularnych kształtów. Obszar dawki powyżej 18 Gy wydaje się być okrągły, bez oznak wpływu zblokowanych sektorów. Dla płaszczyzny Y-X rozkład dawki dla obszaru powyżej 10 Gy przyjmuje bardzo regularny kształt, gdzie w konsekwencji obszar dawki

powyżej 16 Gy wydaje się być zupełnie niezaburzony przez układ zablokowanych sektorów. Otrzymane rozkłady dawki w każdej z trzech płaszczyzn mają łagodnie przebiegi, charakterystyczne dla planów hybrydowych. Warto podkreślić, że waga każdej ekspozycji była taka sama i wynosiła 1.00 czyli wpływ danej ekspozycji i jej układu zablokowanych sektorów na rozkład dawki jest taki sam. Porównując otrzymane rozkłady dla planu 3 z użyciem filmu dozymetrycznego (Rys. 50 C, D) można stwierdzić, że obszar dawki powyżej 15 Gy jest bardzo zbliżony z rozkładami uzyskanymi dla żelu dozymetrycznego we wszystkich płaszczyznach detektora.

Na rysunku 60 A, B, C przedstawiono graficznie rozkłady dawki dla planu 4 z zastosowaniem detektora żelowego. W tym planie użyto jednej ekspozycji z zablokowanymi dwoma sektorami leżącymi w sektorze trzecim i ósmym..

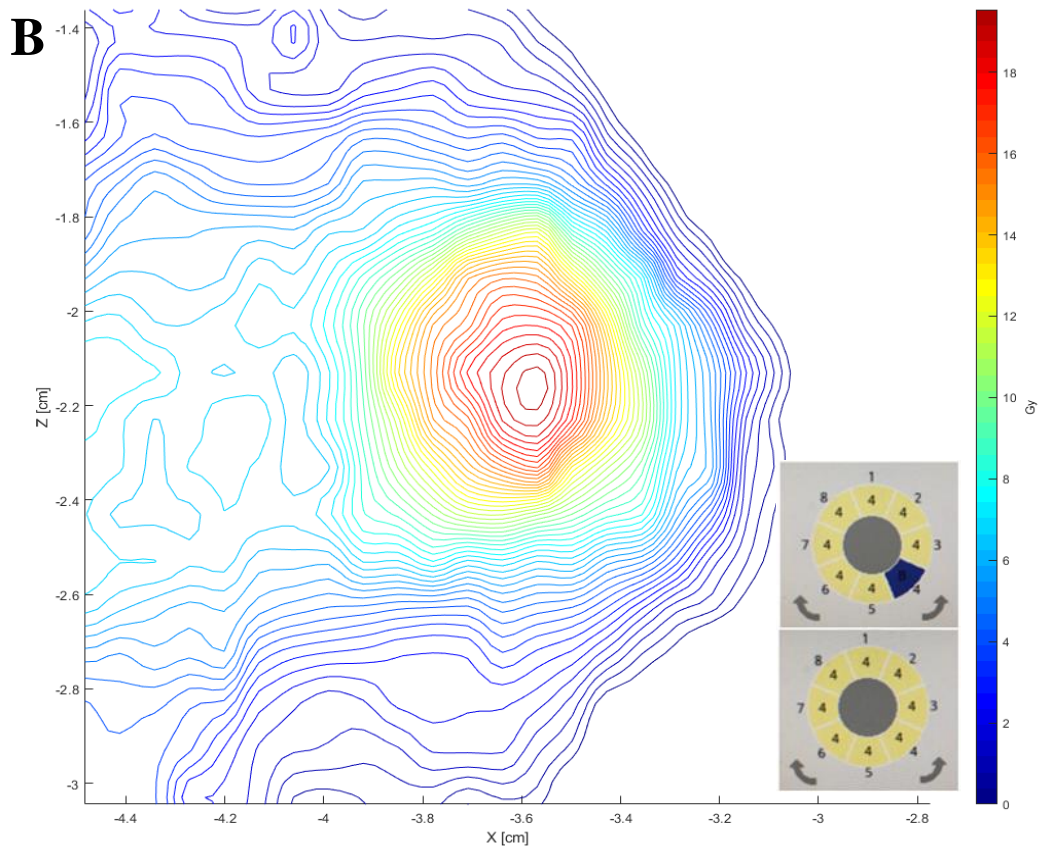
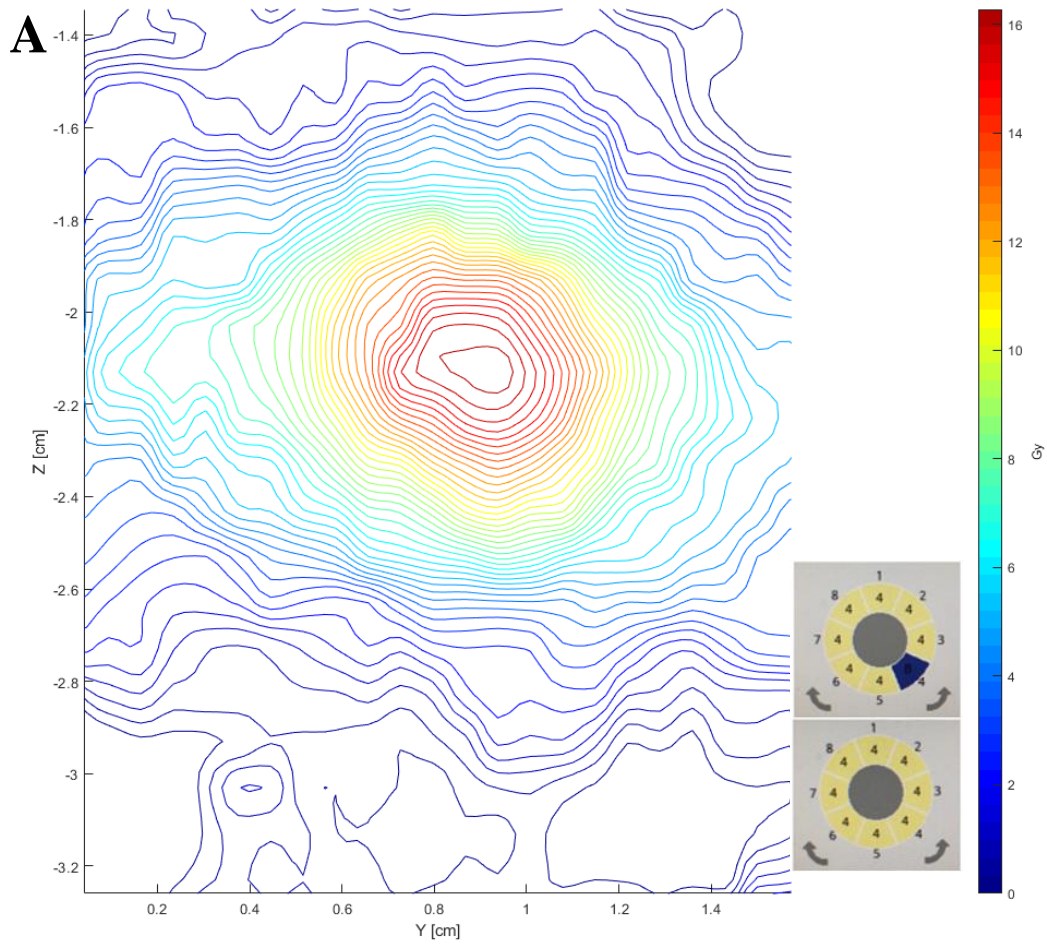


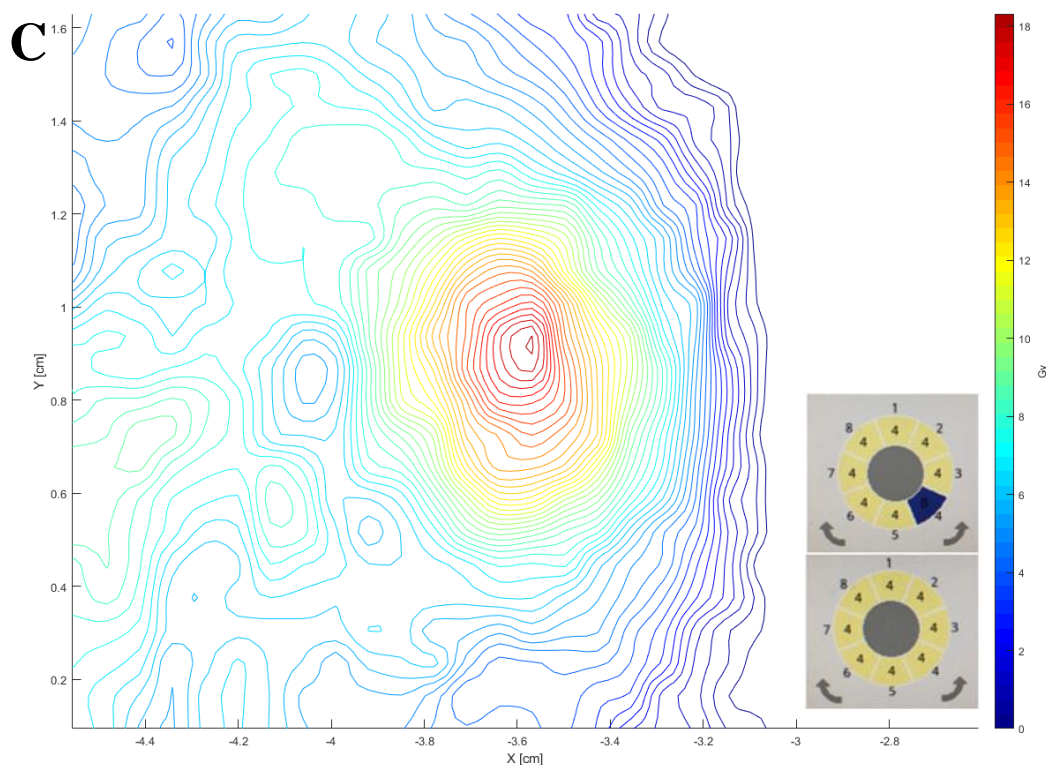


Rysunek 60. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 4 (źródło własne).

Rysunek 60 A przedstawia rozkłady dawek dla Planu 4 w płaszczyźnie Z-Y, gdzie w tym przypadku nie obserwuje się istotnego wpływu zablokowanych sektorów na kształt rozkładów dawek. Podobnie jak w poprzednio analizowanych dawek w płaszczyźnie Z-X (Rys. 60 B) oraz Z-X (Rys. 60 C) i w tym przypadku obserwuje się także podwyższony sygnał dla obszaru dawki poniżej 10 Gy, rozciągnięty w kierunku niskich wartości osi X, co stanowi artefakt w analizowanym rozkładzie dawki. Szczególny wpływ zablokowanej ekspozycji na kształt rozkładów dawek obserwuje się w płaszczyźnie Y-X (Rys. 60 C) w obszarze dawki 15 Gy. W płaszczyźnie Z-Y obserwuje się bardzo regularny kształt izodoz w rozkładzie dawki od 6 Gy. Ponadto, silne zagęszczenie izodoz występuje w obszarze dawki od 14 Gy. Nieco łagodniejszy spadek dawki można zaobserwować w tym obszarze w kierunku niższych wartości osi Y, co wydaje się być spowodowane układem zablokowanych sektorów tego planu. W płaszczyźnie Z-X regularny obszar izodoz obserwuje się od dawki 14 Gy. W obszarze dawki 16 Gy izodozy przyjmują kształt łagodnej elipsy. W płaszczyźnie Y-X izodozy w obszarze dawki 20 Gy przyjmują regularne kształty, zbliżone do okręgu. Porównując rozkłady dawki dla filmów dozymetrycznych stwierdza się że płaszczyzna Y-X detektora żelowego (Rys. 60 C) jest adekwatna do rozkładu dawek dla płaszczyzny czołowej filmu dozymetrycznego (Rys. 51 C) w zakresie dawek powyżej 4 Gy dla planu 5. Płaszczyzny Z-Y (Rys. 60 A) oraz Z-X (Rys. 60 B) są adekwatne rozkładem dawki do płaszczyzny strzałkowej filmu dozymetrycznego (Rys. 51 D)

Na Rysunku 61 A, B, C przedstawiono rozkłady dawki dla planu 5 w trzech płaszczyznach napromienionego detektora żelowego: w płaszczyźnie Z-Y (Rys 61 A), Z-X (Rys. 61 B) oraz Y-X (Rys. 61 C).



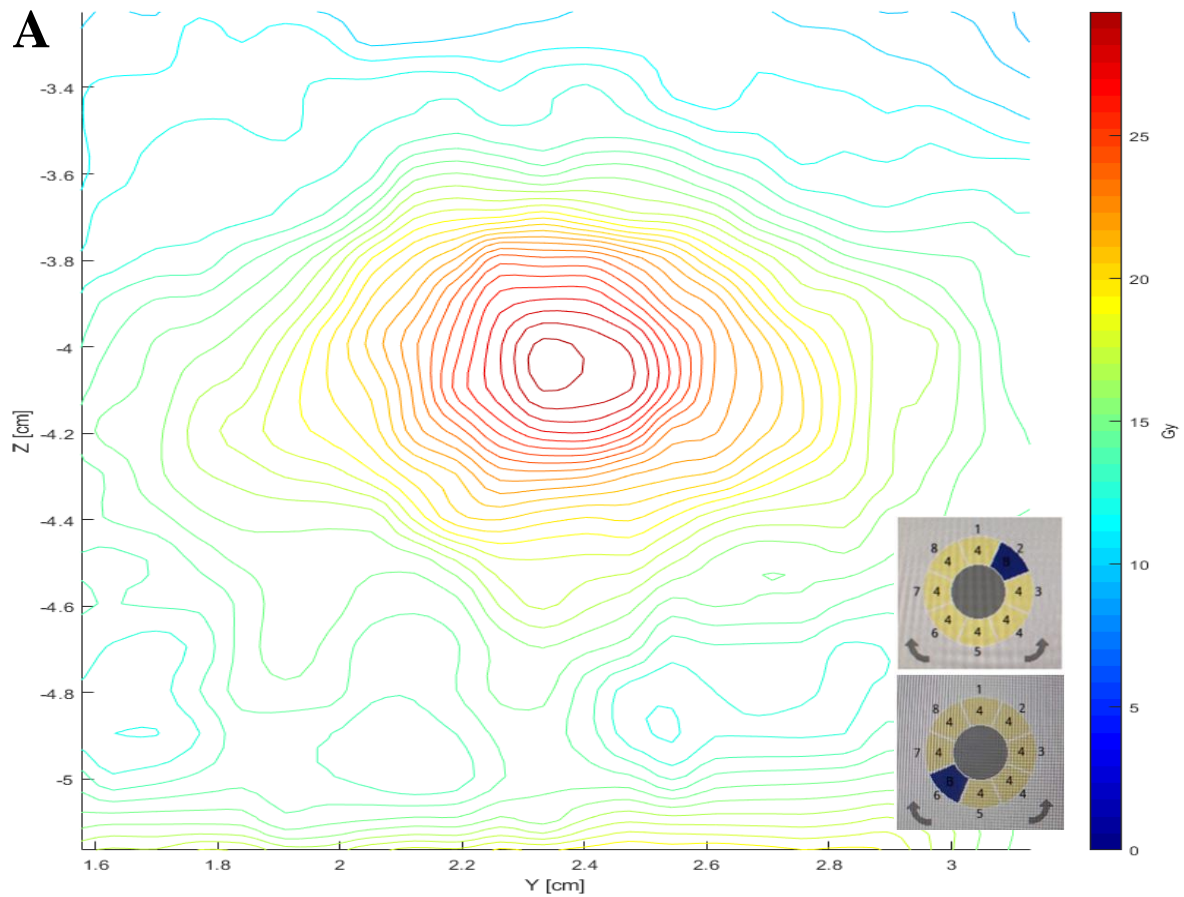


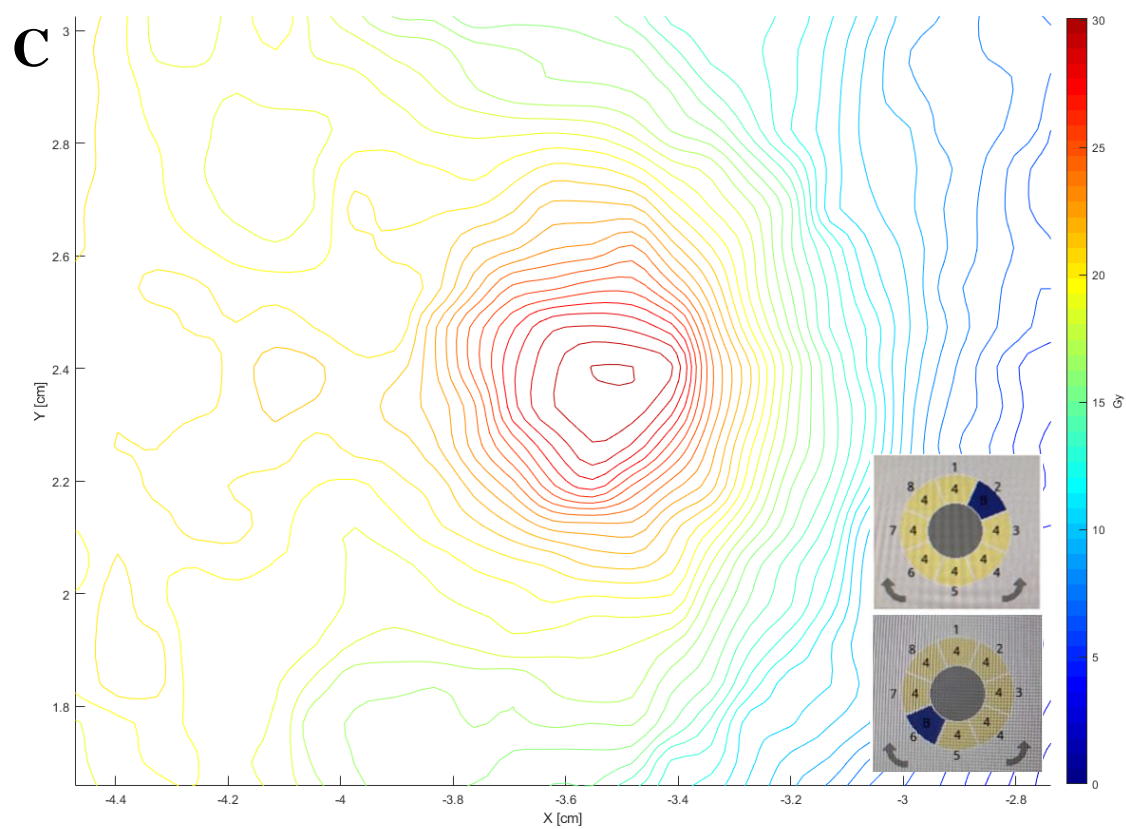
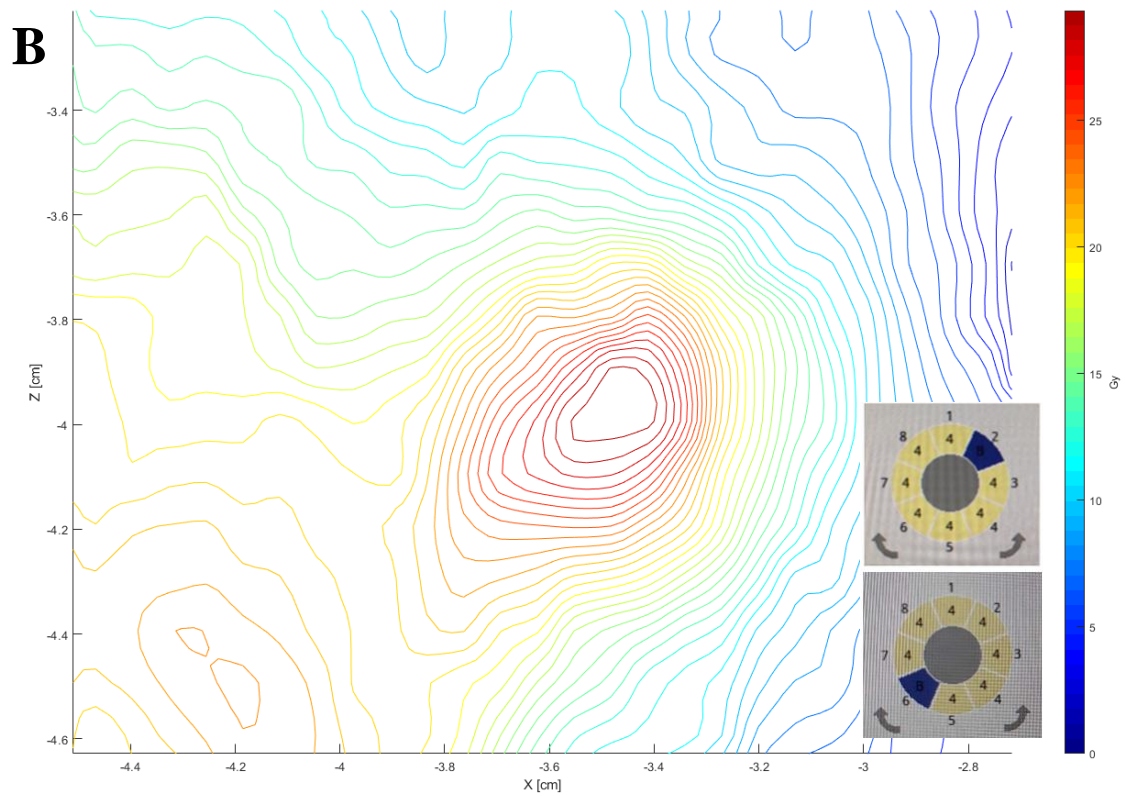
Rysunek 61. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu 5 w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ zblokowanych sektorów (źródło własne).

Plan 5 jest planem hybrydowym, w którym zastosowano dwie ekspozycje o tym samym izocentrum: pierwsza posiada jeden zblokowany sektor natomiast w drugiej ekspozycji nie zastosowano zblokowanych sektorów. Taki układ blokowania i tworzenia planu często stosuje się w terapii TN. Biorąc pod uwagę wszystkie analizowane płaszczyzny tego detektora, można zauważyć w każdej z nich wpływ zastosowanego blokowania na kształt rozkładów izodoz w obszarze dawki 12 Gy. Warto podkreślić, że zastosowana ekspozycja niezblokowana posiadała wagę 0.3 a ekspozycja z zastosowaniem zblokowanych sektorów miała wagę 1.0. W tym przypadku zastosowanie wagi 0.3 ekspozycji niezblokowanej powoduje, że zasadniczy wpływ na rozkład dawki ma ekspozycja zblokowana tzn. trzy razy wyższy od ekspozycji niezblokowanej, co widać w otrzymanym rozkładzie dawek. Dla każdej z płaszczyzn można zaobserwować szczególne zagęszczenie się izodoz w obszarze dawki 6 Gy. W każdej płaszczyźnie można ponadto dostrzec wpływ zblokowanej ekspozycji na kształt rozkładów dawek. W płaszczyźnie Z-Y (Rys. 61 A) obszar wysokiej dawki 16 Gy wydaje się być również wydłużony, zgodnie z kształtem izodoz obszaru 14 Gy. W płaszczyznach Z-X (Rys. 61 B) oraz Y-X (Rys. 61 C) kształt izodoz dla dawki 16 Gy jest porównywalny, zbliżony do okręgu. Obszar dawki powyżej 12 Gy w płaszczyźnie Z-Y (Rys. 61 A) oraz Z-X (Rys. 61 B)

jest zbliżony do rozkładu dawek zarówno dla płaszczyzny czołowej (Rys. 52 C) jak i strzałkowej (Rys. 52 D) filmów dozymetrycznych dla dawki powyżej 10 Gy.

Na Rysunku 62 przedstawiono graficznie rozkłady dawek w trzech płaszczyznach detektora, napromienionego układem dwóch ekspozycji, gdzie obydwie ekspozycje posiadały po jednym zblokowanym sektorze leżących naprzeciw siebie (Plan 6).

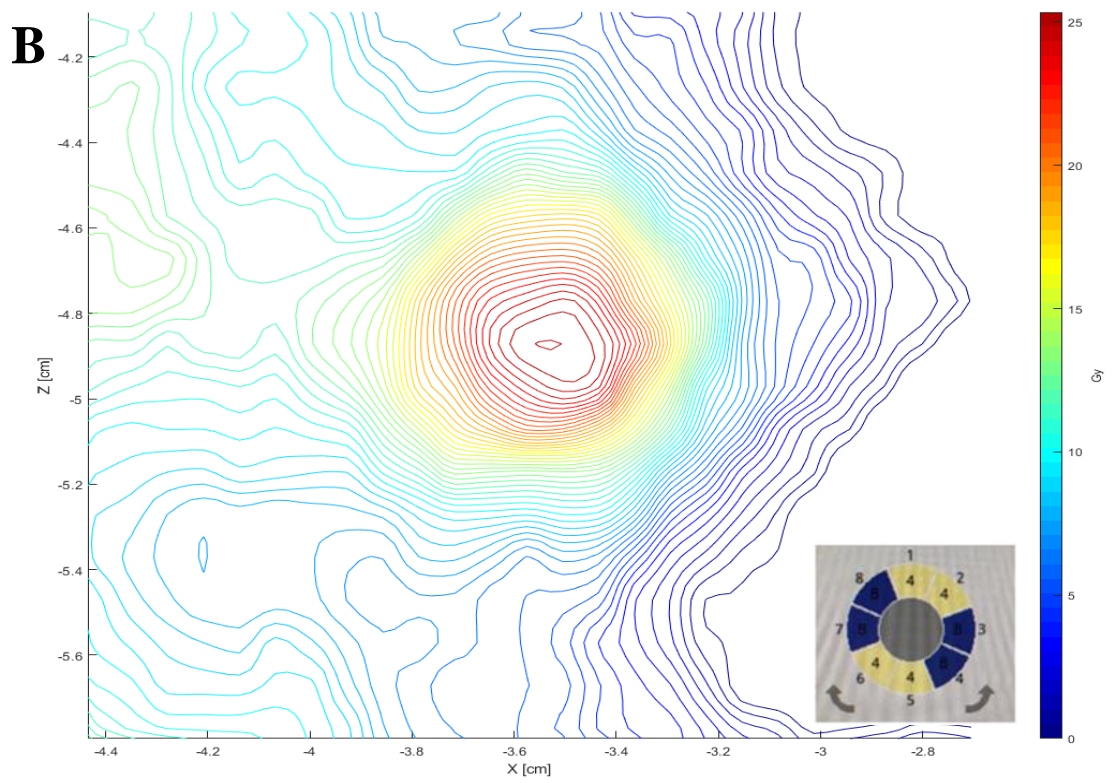
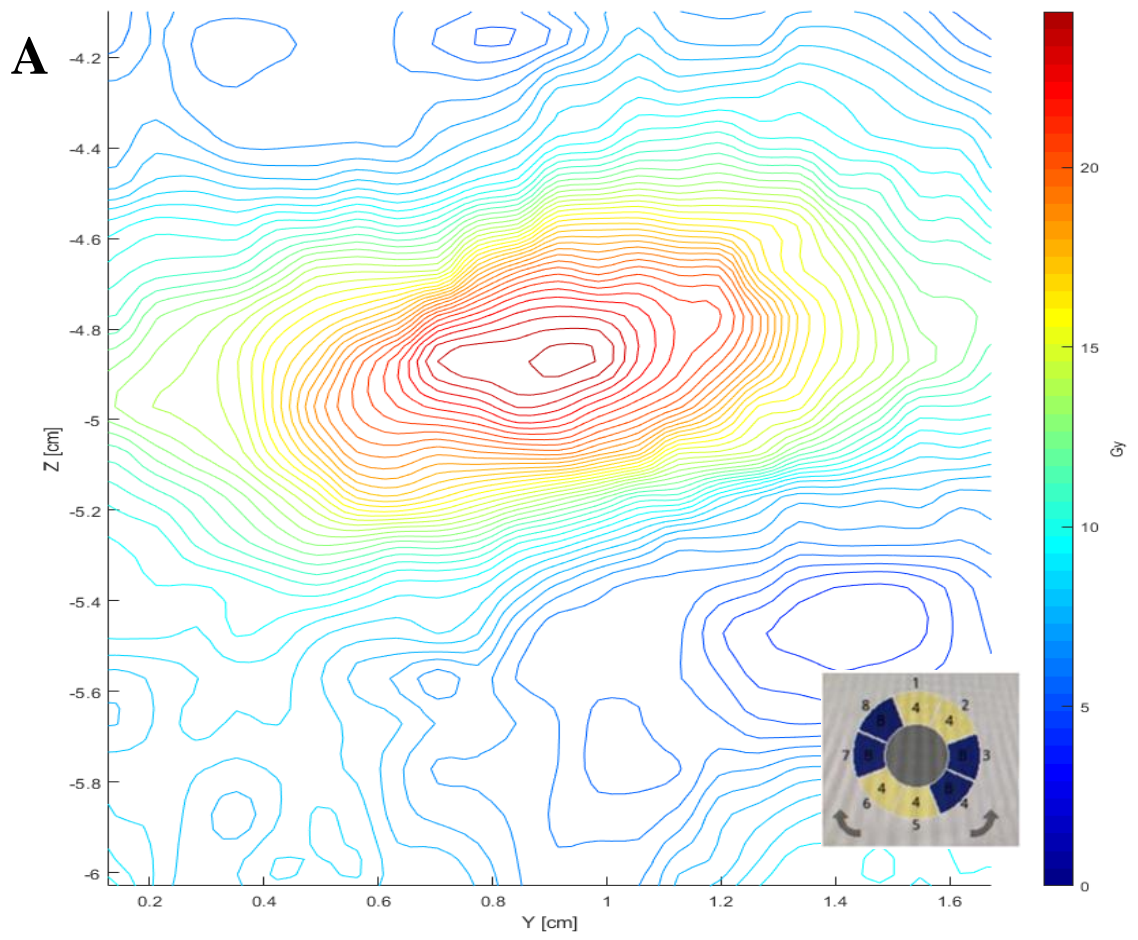


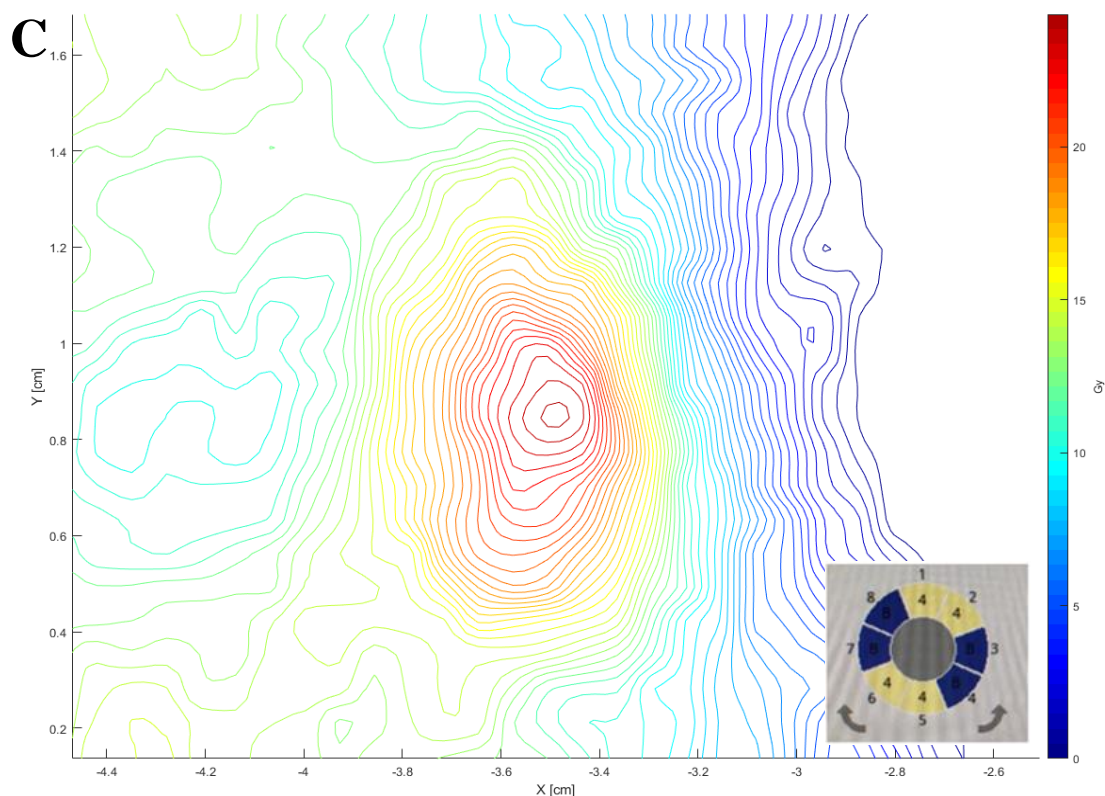


Rysunek 62. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 6 (źródło własne).

W płaszczyźnie Z-X (Rys. 62 B) oraz Y-X (Rys. 62 C) w rozkładzie dawek można zaobserwować silny wpływ gradientu sygnału RM w obszarze niskich wartości osi X. Poza tym, jak wcześniej opisano, od otrzymanego sygnału w detektorze napromienionym w czasie obróbki programowej został odjęty sygnał uzyskany od detektora referencyjnego. W czasie badań sygnał z detektora referencyjnego- nienapromienionego był zawsze wyższy od sygnału wody. Dla detektora napromienionego schematem planu 6 w czasie badań otrzymano wysoki sygnał z detektora referencyjnego stąd pojawienie się wysokiego sygnału w obszarze niskich wartości osi X i maksymalnego dawki w detektorze. Warto na początku dodać, że wagi stosowanych ekspozycji wynosiły 1.00, zatem wpływ danej ekspozycji na rozkład dawki był taki sam. W płaszczyźnie Z-Y (Rys. 62 A) rozkłady dawki zostały rozciągnięte wzdłuż osi Y i w obszarze dawki 20 Gy przyjmują kształt elipsy, natomiast dla dawki maksymalnej kształt izodozy jest zbliżony do okręgu. W tej płaszczyźnie widać istotny wpływ zblokowanych ekspozycji na kształt rozkładów dawki. W płaszczyźnie Z-X (Rys. 62 B) także można zaobserwować zwężenie rozkładu dawek w obszarze zblokowanych sektorów ekspozycji. Kształt izodoz w obszarze wysokich dawek zasadniczo przyjmuje kształt okręgu. Również dla obszaru dawek wysokich izodozy przyjmują kształt nieregularnej elipsy. W płaszczyźnie Y-X (Rys. 62 C) izodozy obszarów wysokich dawek przyjmują kształt zbliżony do okręgu. Obszar dawki maksymalnej natomiast przyjmuje kształt bardziej nieregularnego okręgu. Kształt otrzymanych rozkładów dawek jest zbliżony do rozkładu dawek otrzymanego dla filmu dozymetrycznego (Rys. 53 C, D).

Na Rysunku 63 przedstawiono rozkłady dawki dla planu 7 gdzie zastosowano pojedynczą ekspozycję z zblokowanymi czterema sektorami.

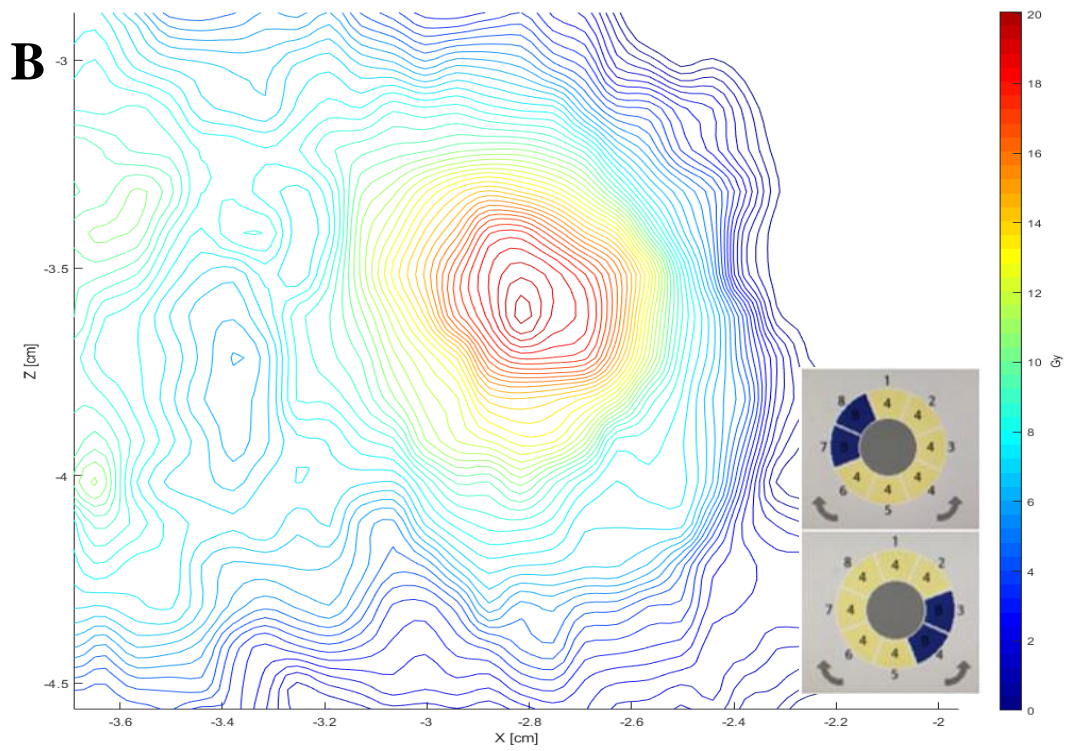
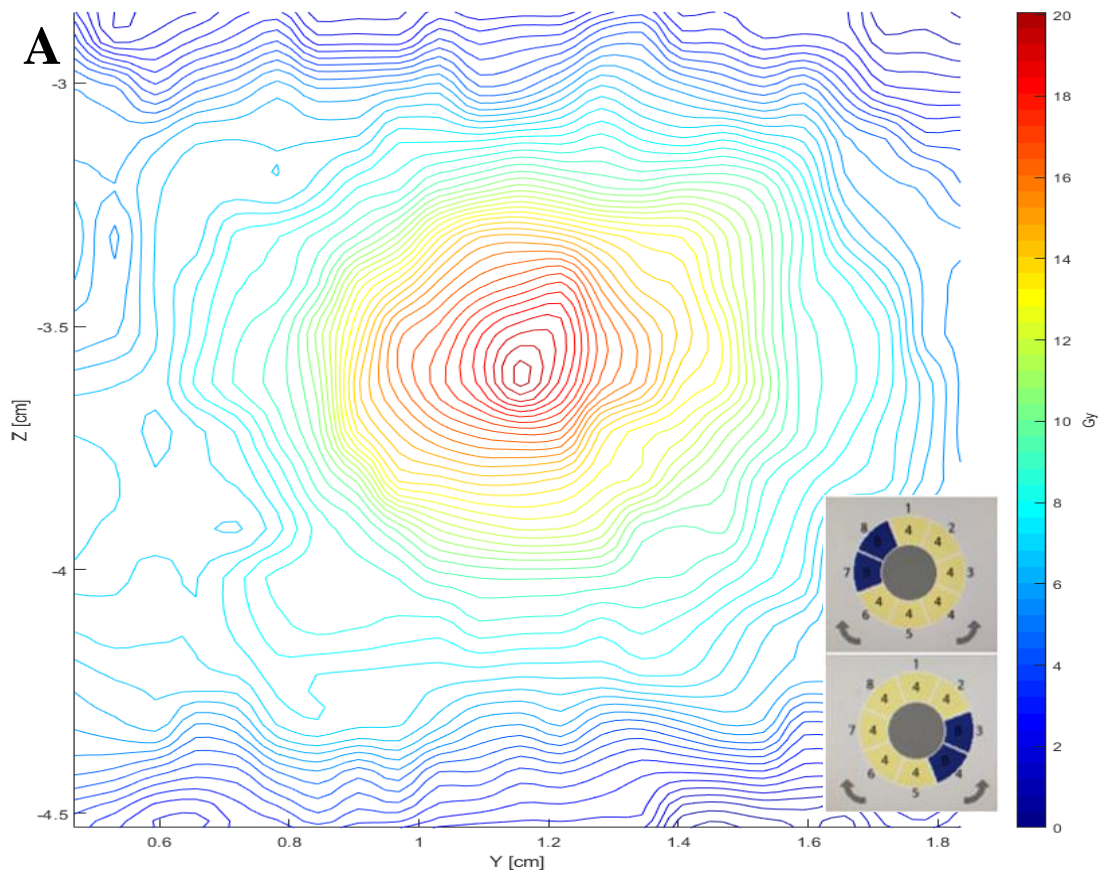


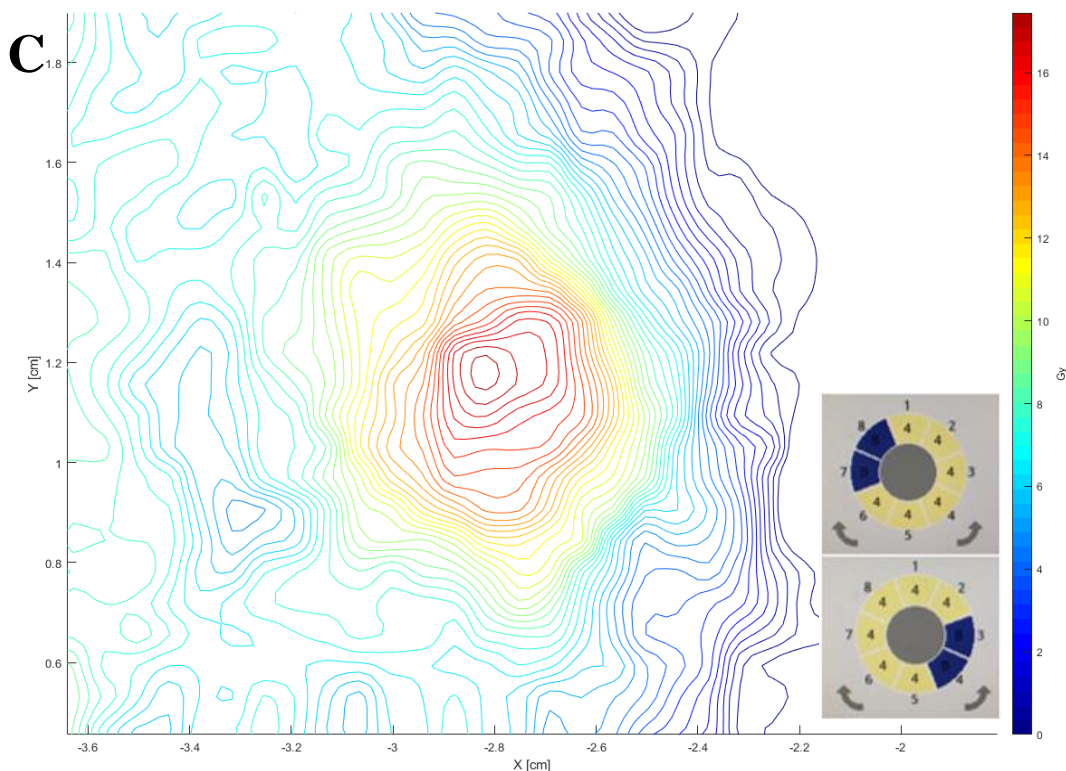


Rysunek 63. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 7 (źródło własne).

Wpływ silnego zblokowania ekspozycji jest zauważalny szczególnie w rozkładzie dawki dla płaszczyzny Z-Y (Rys. 63 A) oraz w płaszczyźnie Y-X (Rys. 63 C) detektora. W płaszczyźnie Z-Y szczególnie widać wpływ zblokowanych sektorów na rozkład dawki, który wydłuża się wzdłuż osi Y. Rozkłady dawki od 10 Gy aż do obszaru dawek wysokich przyjmują kształt elipsy. W obszarach gdzie zastosowano blokowane sektory widać szczególnie zagęszczenie izodoz i rozciągnięcie rozkładu dawki w kierunku otwartych sektorów tej ekspozycji. Porównując uzyskany wynik rozkładów dawek dla tego planu leczenia z zastosowaniem filmów dozymetrycznych dla obszaru wysokich dawek (powyżej 12 Gy) nie zaobserwowano szczególnego rozciągnięcia tego obszaru natomiast dla żeli dozymetrycznych efekt jest zdecydowanie bardziej widoczny w całym obszarze wysokich dawek. W płaszczyźnie Z-X (Rys. 63 B) otrzymany rozkład dawki przyjmuje zasadniczo kształt okręgu, co można przyrównać z rozkładem dawki otrzymanym przy zastosowaniu filmu dozymetrycznego dla tego planu w płaszczyźnie strzałkowej (Rys. 54 D). Natomiast w płaszczyźnie Y-X detektora (Rys. 63 C) również można zaobserwować wydłużenie rozkładów dawek wzdłuż osi Y dla obszaru dawek od 10 – 16 Gy. W obszarze dawki maksymalnej obszar ten przyjmuje kształt okręgu.

Na Rysunku 64 A, B, C przedstawiono rozkłady izodoz dla planu 8, który jest planem hybrydowym dla planu 7.



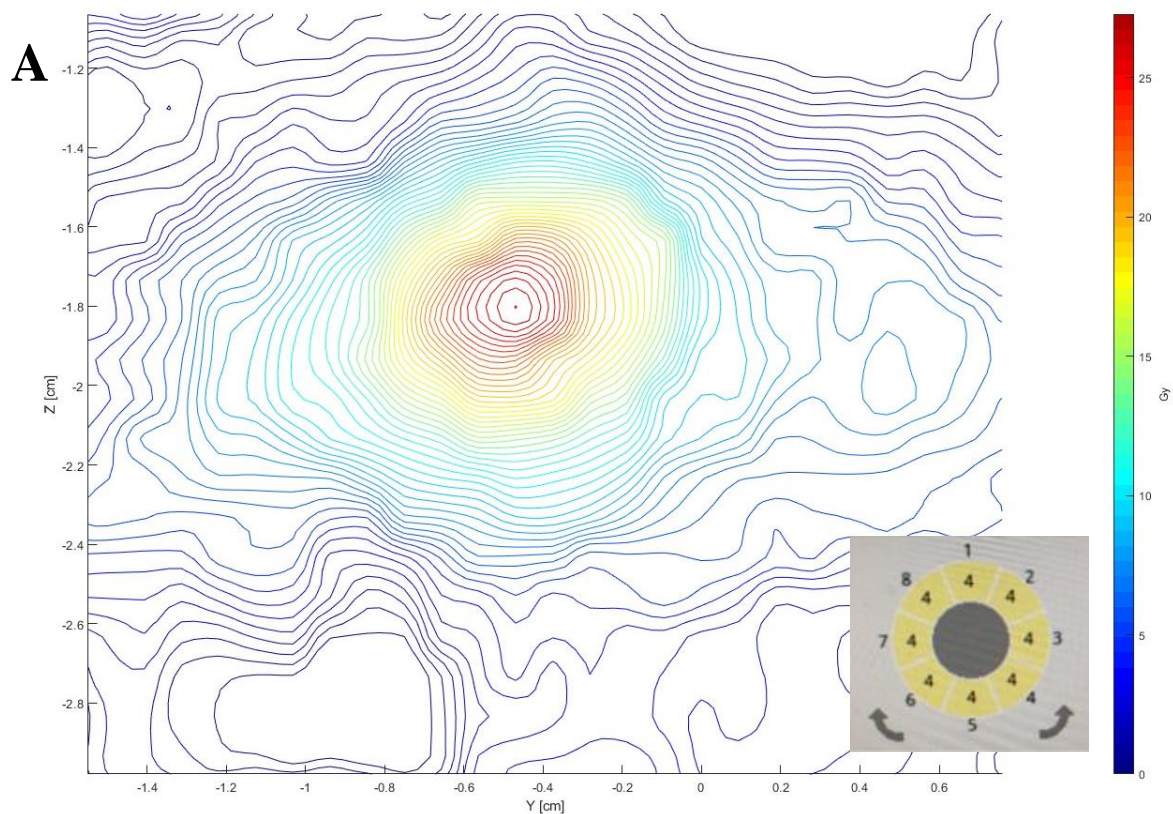


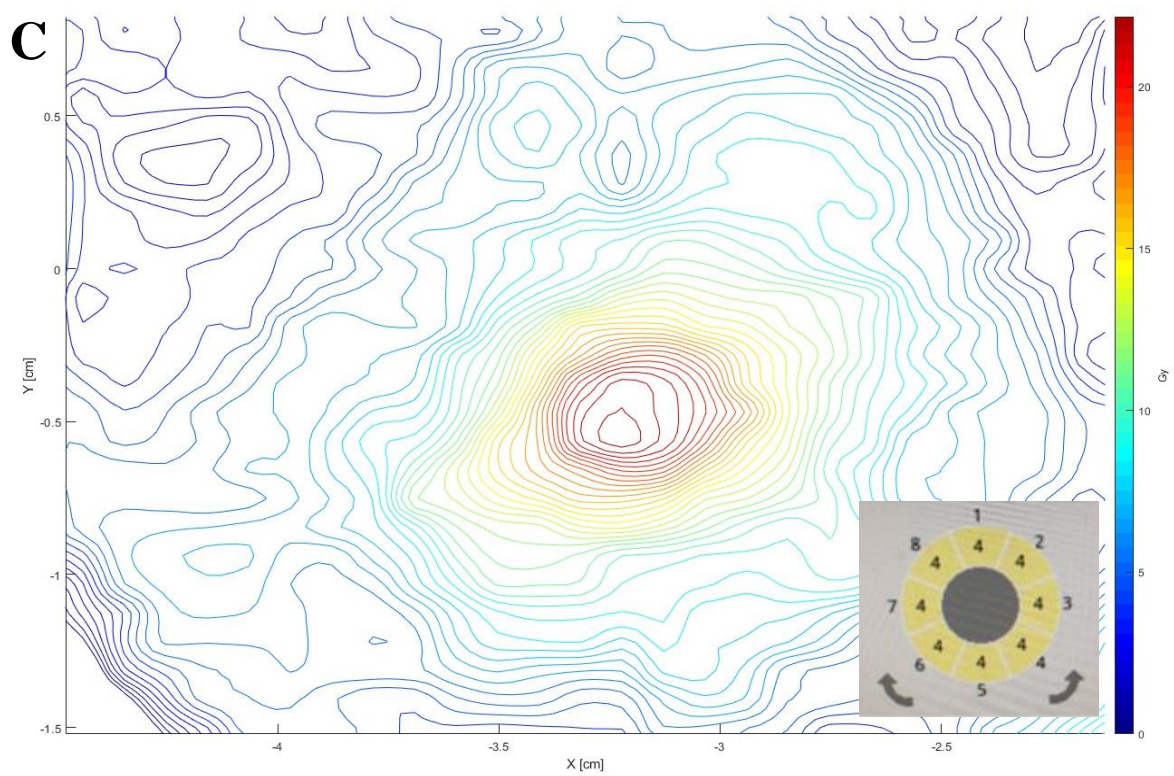
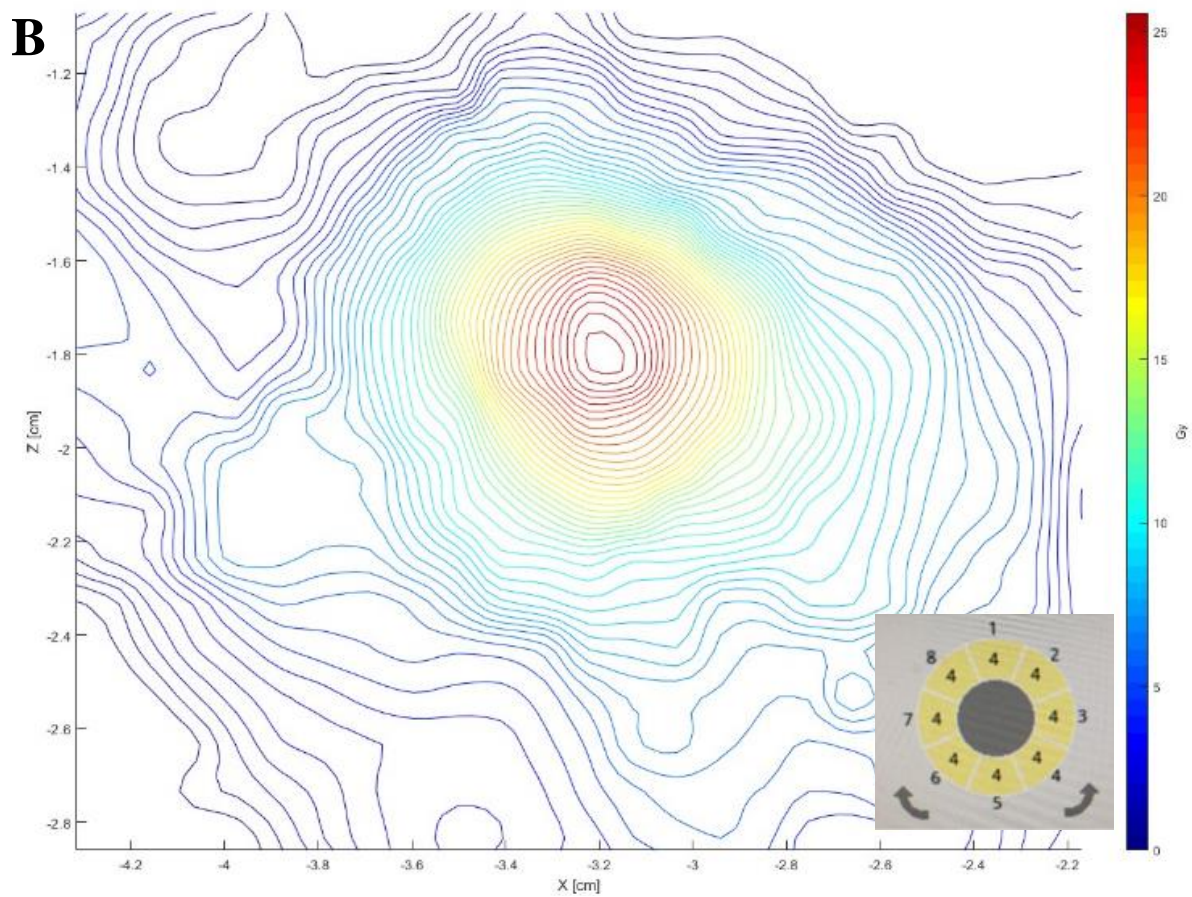
Rysunek 64. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 8 (źródło własne).

W rozkładzie dawki w każdych z trzech płaszczyzn detektora można zaobserwować występowanie zdecydowanie łagodniejszego przebiegu izodoz, w porównaniu z planem 7, który posiada taką samą kombinację zblokowania sektorów, ale w jednej ekspozycji. W planie 8 waga każdej ekspozycji jest równa 1.00. W płaszczyźnie Z-Y (Rys. 64 A) rozciągnięcie rozkładu dawki widoczne jest w kierunku osi Z, w zakresie dawki 8 – 16 Gy. W porównaniu z rozkładem dawki planu 7 (Rys. 63 A), nie obserwuje się silnego wpływu zblokowania sektorów. W zakresie dawki od 16 Gy rozkład dawki ma raczej regularny kształt z niewielkimi deformacjami. W płaszczyźnie Z-X (Rys. 64 B) otrzymany rozkład dawki jest nieco rozciągnięty również wzdłuż osi Z w zakresie dawki 8 – 16 Gy. Dla dawki maksymalnej kształt izodozy jest raczej niewielką elipsą. W płaszczyźnie Y-X otrzymany rozkład dawki ma w zakresie dawki 8 – 12 Gy nieregularny kształt, ale skupiony w jednym obszarze. Dla dawki 16 Gy kształt otrzymanego rozkładu jest podobny do nieregularnej elipsy. Otrzymany rozkład izodoz tej płaszczyzny w porównaniu z rozkładem dawki w płaszczyźnie planu 7 (Rys. 64 C) jest niewydłużony i przyjmuje zdecydowanie bardziej regularny kształt. Dla dawki powyżej 14 Gy obserwuje się zbliżone rozkłady dawek we wszystkich płaszczyznach żelu dozymetrycznego do rozkładów dawek zarówno płaszczyzny czołowej (Rys. 55 C) jak i strzałkowej (Rys. 55 D) filmów dozymetrycznych. Nie zaobserwowano charakterystycznego wydłużenia izodoz w kierunku niezblokowanych

sektorów jak widoczne jest to dla dawki poniżej 2 Gy dla filmów dozymetrycznych (Rys. 55 A).

Na Rysunku 65 A, B, C przedstawiono rozkłady dawek w trzech płaszczyznach badanego detektora (Z-Y, Z-X, Y-X) dla Planu 9, w którym zastosowano pojedynczą ekspozycję dla kolimatorów 4 mm bez użycia blokowanych sektorów. Taką ekspozycję stosuje się w napromienianiu TN, gdy nerw trójdzielny jest odpowiednio oddalony od pnia mózgu. Taki układ jest uważany za najbardziej bezpieczny (Flickinger i in., 2001) ale tylko, gdy spełnione zostaje kryterium dawek granicznych na pień mózgu.





Rysunek 65. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 9 (źródło własne).

Dla ekspozycji bez użycia blokowanych sektorów oczekuje się, że otrzymany rozkład dawki przyjmuje w każdej z płaszczyzn detektora równy, regularny kształt okręgu. Zgodnie z oczekiwaniami kształt taki został otrzymany dla planu 9 chociaż najbardziej regularny kształt rozkładów dawek zaobserwowano w płaszczyźnie Z-Y (Rys. 65 A) oraz w płaszczyźnie Z-X (Rys. 65 B) w całym zakresie analizowanych dawek. Obszar dawki maksymalnej przyjmuje kształt okręgu. Jednakże w płaszczyźnie Y-X (Rys. 65 C) otrzymane rozkłady dawek są wydłużone nieco wzdłuż osi X w obszarze dawek 10 – 15 Gy. W zakresie dawek powyżej 16 Gy przyjmują już kształt okręgu. W rozkładzie dawek ekspozycji niezblokowanej dostrzec można rozciągnięcie izodoz, co świadczy o geometrii ułożenia źródeł promieniowania w jednostce radiacyjnej. Kształt jednostki radiacyjnej nie jest idealnie przeciętą kulą, o czym świadczy różna odległość każdego źródła od izocentrum. Otrzymane rozkłady dawek we wszystkich płaszczyznach detektora znajdują odzwierciedlenie w rozkładzie dawek w obu płaszczyznach filmu dozymetrycznego tego planu (Rys. 56 C, D). Jednak otrzymany rozkład dawki dla planu 9 w porównaniu z wszystkimi analizowanymi rozkładami dawek jest najbardziej regularny w każdej z trzech płaszczyzn detektora. W dalszych analizach plan ten przyjęto jako referencyjny w ocenie porównawczej względem wszystkich analizowanych planów leczenia.

5.4 Porównanie otrzymanych wyników z SPL

W celu dodatkowego sprawdzenia rozkładów dawek otrzymanych w SPL przeprowadzono weryfikację za pomocą niezależnego oprogramowania MuCheck (wersja 9.2.0), który obecnie jest rutynowo stosowany w weryfikacji opracowanych planów leczenia w GK w Katowickim Centrum Gamma Knife. W konwencjonalnej radioterapii kalkulator dawki MuCheck umożliwia walidację obliczeń jednostek monitorowych (ang. Monitor Unit, MU) wyznaczonych przez SPL. W technice GK, gdzie występują źródła promieniotwórcze ^{60}Co , oprogramowanie wyznacza wartość dawki w zadanym punkcie przestrzeni stereotaktycznej (x, y, z) na podstawie wprowadzonych danych wartości mocy dawki w izocentrum na dzień kalibracji oraz wartości współczynników danych kolimatorów, które są podane przez producenta urządzenia. Aby przeprowadzić weryfikację planów wykonanych w niniejszej pracy z pomocą narzędzia MuCheck, dla każdego planu wyznaczono cztery punkty referencyjne dla izodozy 95 %, 90 %, 70 % oraz 50 %. Każdy zdefiniowany punkt referencyjny posiadał swoje położenie w przestrzeni stereotaktycznej (x, y, z) oraz wartość dawki (Gy) w tym punkcie. Po wprowadzeniu powyższych danych

z SPL oraz danych charakteryzujących zadaną ekspozycję (kąt gamma, czas, układ kolimacyjny w każdym sektorze, oraz geometrię czaszki – fantomu) wyznaczono wartość dawki, która następnie została porównana z wartością dawki obliczoną w SPL. Próg akceptowalny dla otrzymanej różnicy wartości dawki wynosi $\pm 3\%$ (Gamma Knife Check, 2016). W Tabeli 10 przedstawiono otrzymane wyniki weryfikacyjne, gdzie w pierwszej kolumnie określono numer planu, którego dotyczy weryfikacja, kolejno numer punktu referencyjnego danego planu oraz wartość dawki obliczonej w SPL oraz obliczonej w oprogramowaniu MuCheck. W ostatniej kolumnie przedstawiono procentową różnicę, względem której można określić zgodność obliczonych dawek dwoma niezależnymi narzędziami.

Tabela 9. Dane do weryfikacji planów 1-9 przy użyciu narzędzia MuCheck.

Numer planu	Punkt referencyjny	Dawka SPL [Gy]	Dawka MuCheck [Gy]	Różnica [%]
1	Ref95%	19.8	20.00	+1.0
	Ref90%	19.1	18.99	-0.5
	Ref70%	14.9	15.03	+0.7
	Ref50%	10.4	10.59	+1.9
2	Ref95%	19.7	19.94	+1.0
	Ref90%	18.9	19.14	+1.0
	Ref70%	15.1	15.10	0.0
	Ref50%	10.3	10.39	+1.0
3	Ref95%	19.7	19.84	+0.5
	Ref90%	18.9	19.08	+1.0
	Ref70%	15.0	15.13	+0.7
	Ref50%	10.2	10.17	0.0
4	Ref95%	19.8	19.97	+1.0
	Ref90%	19.2	19.39	+1.0
	Ref70%	14.9	14.80	-0.7
	Ref50%	10.2	10.13	-1.0
5	Ref95%	19.5	19.62	+0.5
	Ref90%	19.0	19.17	+1.0
	Ref70%	14.9	14.81	-0.1
	Ref50%	9.7	9.95	+0.2
6	Ref95%	19.8	19.92	+0.5
	Ref90%	18.9	19.05	+0.5
	Ref70%	15.4	15.35	-0.7
	Ref50%	10.3	10.62	+2.8
7	Ref95%	19.8	19.98	+1.0
	Ref90%	19.1	19.32	+1.0
	Ref70%	15.3	15.53	+1.3
	Ref50%	10.4	10.33	-1.0
8	Ref95%	19.7	19.86	+1.0
	Ref90%	19.1	19.31	+1.0
	Ref70%	15.0	15.10	+0.7
	Ref50%	10,4	10.64	+1.9
9	Ref95%	19.7	19.92	+1.0
	Ref90%	19.0	19.17	+1.0
	Ref70%	15.4	15.43	0.0
	Ref50%	10.6	10.47	-1.0

Otrzymane dla każdego planu wyniki weryfikacji za pomocą narzędzia MuCheck, mieściły się w granicach dopuszczalnej maksymalnej różnicy między obliczonymi wartościami dawki, co świadczy o prawidłowym obliczeniu rozkładu dawki przez SPL.

Dodatkowo, porównano rozkłady dawek zmierzonych za pomocą filmów dozymetrycznych z rozkładami dawki obliczonymi w SPL przy użyciu oprogramowania

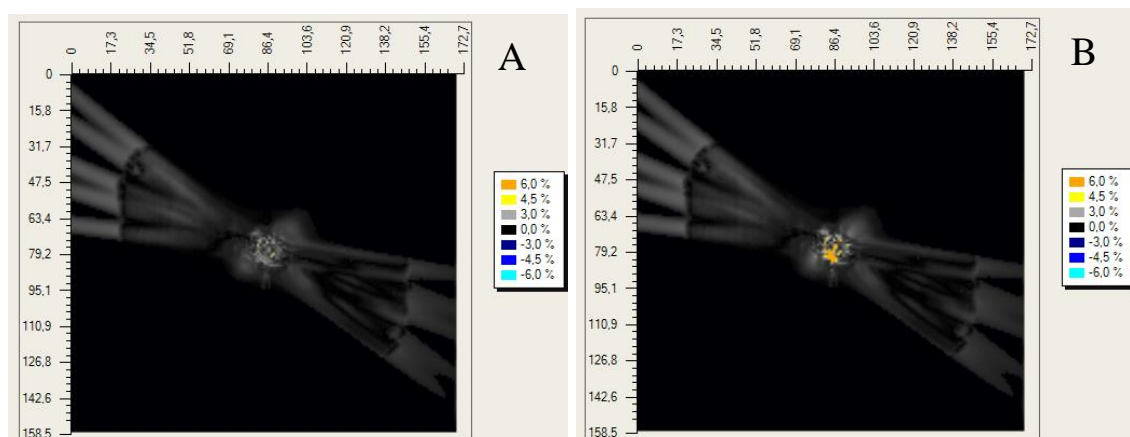
FilmQA Pro, z wykorzystaniem oceny współczynnika γ opisanego w podrozdziale 4.2 niniejszej pracy.

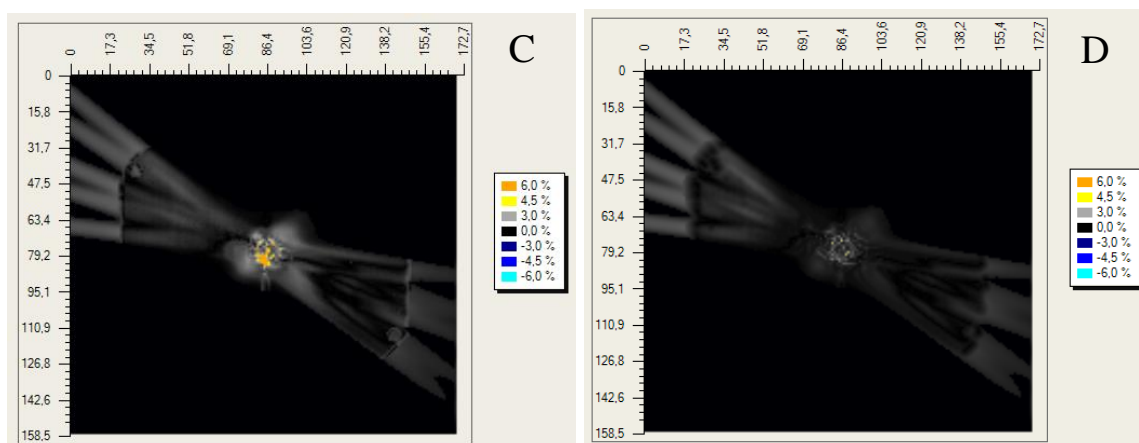
W badaniach zastosowano kryterium γ 2%/1 mm. W celu zaprezentowania różnic otrzymanych wyników w zależności od zastosowanego kryterium γ przeprowadzono dodatkowe pomiary dla innych kryteriów γ opisanych w Tabeli 10. Początkowo porównano wybrane kryteria γ względem współczynnika dopasowania dla Planu 1 w płaszczyźnie czołowej. W Tabeli 10 przedstawiono zastosowane kryterium γ oraz wartość współczynnika dopasowania. Wartości tolerancji γ we wszystkich przypadkach obliczono względem maksimum (γ globalna). Minimalny próg umożliwiający odcięcie niższych wartości dawek wynosił 0.5% natomiast wartość domyślna dla funkcji γ (ang. default value) używana w przypadku, gdy nie znaleziono pasujących wartości, wynosiła 100%.

Tabela 10. Porównanie wybranych kryteriów gamma względem współczynnika dopasowania dla Planu 1 w płaszczyźnie czołowej.

Współczynnik dopasowania [%]	Tolerancja dawki [%]	Tolerancja odległości [mm]
99.55	2.0	2.0
78.09	1.0	1.0
97.79	2.0	1.0
84.76	1.0	2.0

Na rysunku 66 A, B, C, D przedstawiono różnicowe izodozy rokładów dawek odpowiednio: A). 2%/2mm, B). 1%/1mm, C). 2%/1mm oraz D). 1%/2mm. Obszary o większej niezgodności (do 6%) oznaczono kolorem pomarańczowo-żółtym. Zakres różnicy między obszarem zmierzonym a obliczonym w dawce wynosił procentowo od -6% (kolor błękitny) do 6% (kolor pomarańczowy).





Rysunek 66. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz odczytanej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium γ A) 2%/2mm, B) 1%/1mm, C) 2%/1mm oraz D) 1%/2mm.

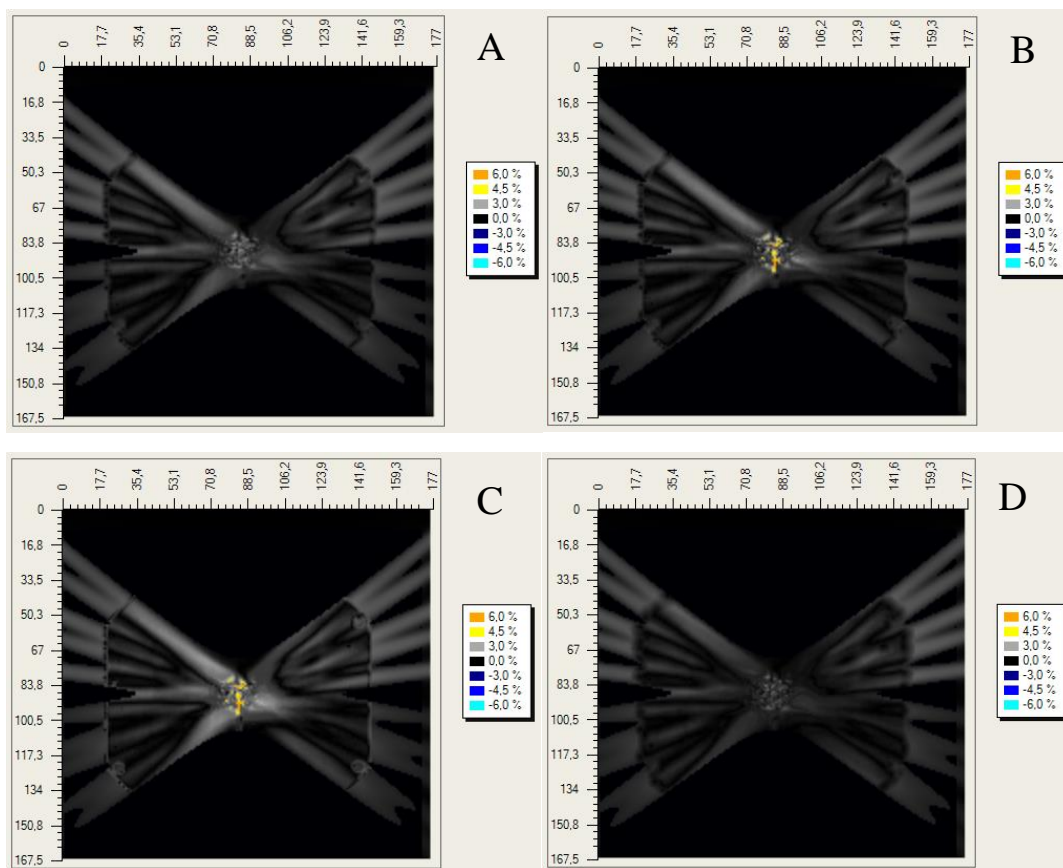
Z uwagi na prowadzone badania w dwóch płaszczyznach analizy porównawczej, dopasowania kryterium γ przeprowadzono również dla pomiarów rozkładów dawek w płaszczyźnie strzałkowej.

W Tabeli 11 przedstawiono zastosowane kryterium γ oraz wartości współczynników dopasowania (γ) dla płaszczyzny strzałkowej Planu 1.

Tabela 11. Porównanie wybranych kryteriów gamma względem współczynnika dopasowania dla Planu 1 w płaszczyźnie strzałkowej.

Współczynnik dopasowania [%]	Tolerancja dawki [%]	Tolerancja odległości [mm]
99.81	2.0	2.0
73.54	1.0	1.0
96.05	2.0	1.0
83.58	1.0	2.0

Na rysunku 67 A, B, C, D przedstawiono różnicowe izomapy rozkładu dawki dla kryterium γ odpowiednio: A) 2%/2mm, B) 1%/1mm, C) 2%/1mm oraz D) 1%/2mm. Zakres różnic w dawce wynosił procentowo od -6% (kolor błękitny) do 6% (kolor pomarańczowy).



Rysunek 67. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w systemie planowania leczenia oraz odczytanej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma A) 2%/2mm, B) 1%/1mm, C) 2%/1mm oraz D) 1%/2mm.

Z przedstawionych badań zarówno dla płaszczyzny czołowej (Rys. 66) oraz płaszczyzny strzałkowej (Rys. 67) najkorzystniejsze wyniki otrzymano dla kryterium γ 2 %/2 mm w płaszczyźnie czołowej natomiast w płaszczyźnie strzałkowej dla kryterium γ dla 2%/2 mm oraz 2%/ 1mm. W ocenie porównawczej wszystkich planów leczenia zastosowano kryterium γ 2%/1mm. Wybór ten wydaje się być najbardziej obiektywny względem przeprowadzonych badań oraz stosowanej techniki napromieniania względem SPL.

W Tabeli 12 przedstawiono parametry wartości współczynnika γ (dla kryterium γ 2 %/1mm) dla wszystkich analizowanych planów w niniejszej pracy.

Tabela 12. Parametry wartości współczynnika dopasowania γ , wartości średnie współczynnika akceptacji oraz współczynnika dopasowania dla tolerancji dawki przy zastosowaniu 90% progu odcięcia.

Nr planu leczenia	Plaszczyzna	Współczynnik dopasowania γ [%]	Średni współczynnik akceptacji [% \pm SD%]	Współczynnik dopasowania dla tolerancji dawki przy zastosowaniu 90% progu odcięcia [%]
Plan 1	czołowa	97.79	85.77 \pm 25.71	1.2
	strzałkowa	96.05	85.17 \pm 26.40	1.3
Plan 2	czołowa	97.51	81.56 \pm 28.61	1.3
	strzałkowa	99.40	87.30 \pm 25.08	1.2
Plan 3	czołowa	97.97	89.69 \pm 23.18	0.7
	strzałkowa	99.11	86.14 \pm 25.44	1.2
Plan 4	czołowa	98.76	85.76 \pm 25.93	1.1
	strzałkowa	98.93	86.79 \pm 25.24	1.1
Plan 5	czołowa	99.10	88.23 \pm 24.70	0.9
	strzałkowa	99.10	88.49 \pm 24.64	0.9
Plan 6	czołowa	99.13	87.07 \pm 25.30	1.0
	strzałkowa	99.14	88.10 \pm 24.58	0.9
Plan 7	czołowa	93.25	85.78 \pm 22.31	1.3
	strzałkowa	99.23	83.55 \pm 26.32	1.5
Plan 8	czołowa	98.28	87.65 \pm 25.29	0.8
	strzałkowa	99.05	86.74 \pm 25.20	1.1
Plan 9	czołowa	99.10	88.54 \pm 24.70	0.8
	strzałkowa	99.03	89.63 \pm 23.95	0.8

Z otrzymanych wyników stwierdza się, że współczynniki dopasowania γ wszystkich analizowanych planów mieszczą się w zakresie 93.25 – 99.23%, natomiast zakres wartości współczynników dopasowania dla tolerancji dawki (90% próg odcięcia) wynosi 0.7-1.5%. Otrzymane wyniki analizy współczynnika dopasowania γ , świadczą o wysokim dopasowaniu dawki zmierzonej do obliczonej w SPL dla kryterium γ 2%/1mm.

W załączniku 3 niniejszej pracy dołączono różnicowe mapy współczynnika γ dla kryterium 2%/1mm dla planu 2-9.

5.5 Analiza objętości izodozy 80%

Jedna z hipotez występowania efektów niepożądanych w czasie stosowania blokowanych ekspozycji w TN dotyczy obszaru wysokiej dawki. Zakłada się, że dla planów

TN z zastosowaniem ekspozycji z kolimatorami 4 mm bez użycia blokowanych sektorów, obszar izodozy 80% przyjmuje kształt okręgu (w danej płaszczyźnie) lub kuli w całej objętości nerwu trójdzielnego, natomiast dla planów z zastosowaniem blokowanych sektorów obszar izodozy 80% „wydłuża się” na kształt elipsoidy. Powstała „elipsa” wydłuża się wraz ze zwiększeniem zastosowanych blokowanych sektorów w ekspozycji. Efekt wydłużenia izodozy 80% widoczny jest zarówno na rozkładzie dawek przedstawionych dla SPL (Załącznik nr 2) oraz w analizie rozkładów dawek za pomocą żeli dozymetrycznych (dla filmów dozymetrycznych efekt ten jest wizualnie niewidoczny z powodu wystąpienia zaburzenia rozkładu dawek w tym obszarze). Dlatego też stosowanie blokowanych ekspozycji powoduje dostarczenie w obszar leczonego nerwu nie punktowej zadanej dawki. W leczeniu TN za pomocą urządzenia GK celem jest nie napromienienie całego leczonego nerwu a jedynie dostarczenie wysokiej dawki w punkt celowany, który uszkadza nerw i tym samym blokuje występowanie bólu neuralgicznego. Zastosowanie blokowanych ekspozycji ma na celu zminimalizowanie dawki maksymalnej w narządzie krytycznym (pniu mózgu), a to zależy głównie od anatomii, czyli ułożenia nerwu trójdzielnego względem pnia mózgu.

W niniejszym rozdziale porównano objętość izodozy 80 % wyznaczoną za pomocą SPL, przy użyciu filmów dozymetrycznych oraz żeli dozymetrycznych Fricke.

5.5.1 Analiza filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I

Na rysunku 68 przedstawiono wykres zależności objętości izodozy 80 % względem analizowanego planu (1-9) wyznaczonej w SPL oraz za pomocą filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I.

Z uwagi na otrzymane wyniki rzutów izodozy 80% na dwie osie (x i y) które były dla osi y takie same lub niewiele różniły się względem siebie dla pomiarów z użyciem filmów dozymetrycznych zastosowano wzór na elipsoidę obrotową wydłużoną, który ma postać:

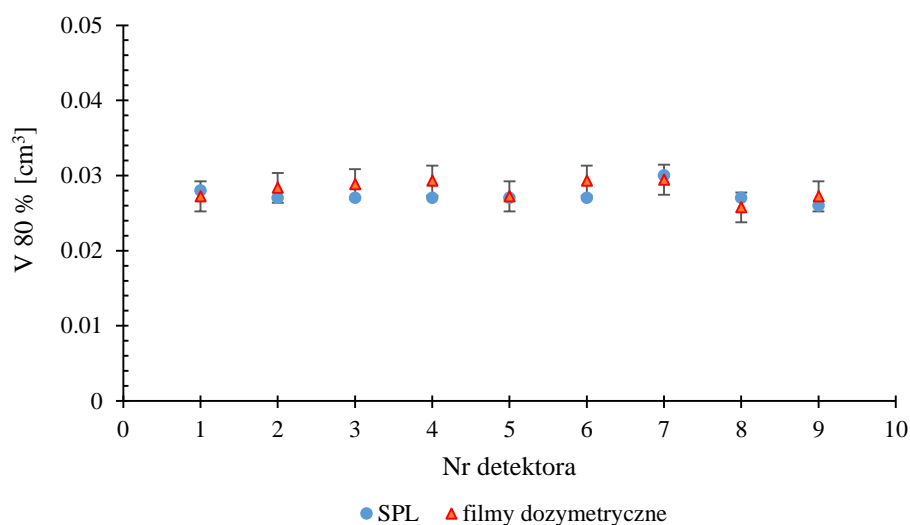
$$V = \frac{4}{3}\pi ab^2, \quad (15)$$

gdzie V to objętość elipsoidy obrotowej wydłużonej, natomiast a i b to półosie elipsoidy obrotowej wydłużonej. Półoś a elipsoidy stanowi połowę wymiaru x natomiast b to połowa wartości y rzutów wymiarów izodozy 80% na dane osie (wartości y i x dla izodozy 16 Gy z Tabeli 7 i 8).

Niepewność pomiarowa została wyznaczona z 5 niezależnych pomiarów rzutów na oś x oraz y, z których wyznaczono odchylenie standardowe próbki zgodnie z poniższym wzorem:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (V - \bar{V})^2}, \quad (16)$$

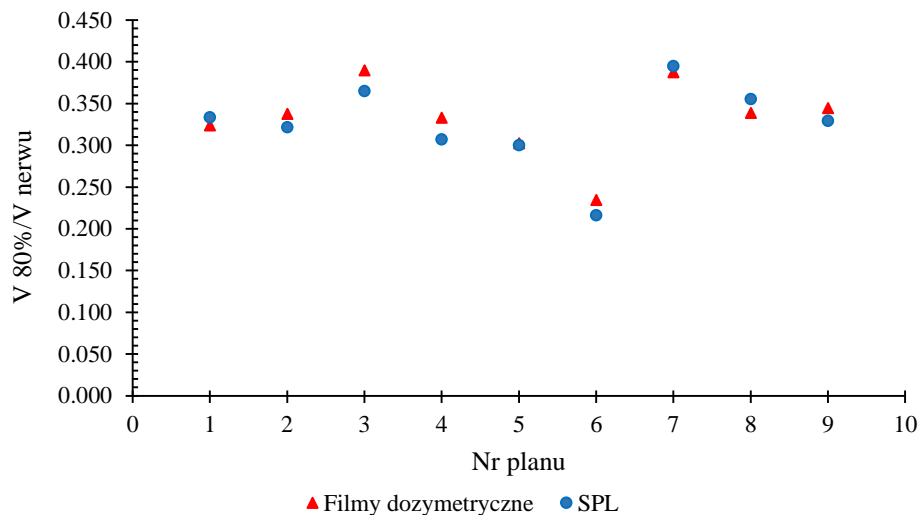
gdzie n liczba próbek, V to objętość danej próbki oraz \bar{V} oznacza wartość średnią z objętości prób.



Rysunek 68. Zależność objętości izodozy 80% ($V_{80\%}$) wyznaczonej w SPL (kolor niebieski) oraz z pomiarów z zastosowaniem filmów dozymetrycznych (kolor czerwony) względem analizowanego planu (1-9) (źródło własne).

Otrzymane wartości objętości izodoz 80% wyznaczonych w SPL oraz za pomocą filmów dozymetrycznych są bardzo zbliżone do siebie (Rys. 68) i dla każdego planu leczenia wartości objętości 80% posiadają zbliżone wartości, niezależnie od zastosowanej zblokowanej ekspozycji. Niepewność pomiarowa wyznaczona dla pomiarów z zastosowaniem filmów dozymetrycznych wynosiła 0.002. Jak widać na Rysunku 68, mieszczą się one w zakresie niepewności pomiarowych dla objętości wyznaczonej z użyciem filmów.

Na rysunku 69 przedstawiono zależność stosunku objętości izodozy 80% dla SPL oraz filmów dozymetrycznych do objętości nerwu wyznaczonej w SPL.



Rysunek 69. Zależność stosunku objętości izodozy 80% do objętości nerwu trójdzielnego dla kolejnego analizowanego planu (1-9) dla SPL (kolor czerwony) oraz filmów dozymetrycznych (kolor niebieski) (źródło własne).

Otrzymane wartości stosunków $V_{80\%}/V_{nerwu}$ do objętości nerwu wyznaczone dla SPL oraz filmów dozymetrycznych różnią się w zależności od zastosowanego planu (1-9). Plan 9 jest planem bez zablokowanych ekspozycji. Dla niego wartość $V_{80\%}/V_{nerwu}$ wynosi $0.027 \pm 0.002 \text{ cm}^3$ (dla filmów dozymetrycznych) oraz 0.026 cm^3 (dla SPL). Wartości $V_{80\%}/V_{nerwu}$ jest najniższa dla planu 6, w którym zastosowano plan hybrydowy (dwie ekspozycje w jednym izocentrum ze zablokowaniem sektora 6 dla pierwszej ekspozycji oraz zablokowanie sektora 2 w drugiej ekspozycji). Warto podkreślić, że objętość nerwu dla planu 6 była największa względem wszystkich analizowanych planów (0.125 cm^3). Z kolei dla planu 7 oraz 3 z wyznaczonej zależności otrzymano najwyższą wartość $V_{80\%}/V_{nerwu}$. W planie 7 zastosowano pojedynczą ekspozycję z blokowaniem 4 z 8 sektorów, czyli bardzo silne blokowanie ekspozycji. Natomiast dla planu 3 zastosowano plan hybrydowy gdzie w pierwszej ekspozycji zastosowano dwa zablokowane sektory natomiast w drugiej ekspozycji zastosowano trzy zablokowane sektory. Plan 8 to plan hybrydowy dla planu 7 gdzie zastosowano podwójną ekspozycję z blokowaniem sektorów dwóch w jednej ekspozycji oraz dwóch naprzeciwległych sektorów w ekspozycji drugiej a wartość stosunku jest niższa o 0.04 dla SPL oraz 0.05 dla filmów dozymetrycznych względem planu 7. Również dla planów 4 i 5 wartości stosunku objętości izodozy 80% do objętości nerwu trójdzielnego odnotowano nieco poniżej wartości dla planu 9. W tych planach zastosowano jedną ekspozycję, w której zablokowano dwa sektory (plan 4) oraz plany hybrydowe. W pierwszej ekspozycji zastosowano jeden sektor zablokowany natomiast druga ekspozycja

była bez blokowanych sektorów (plan 5). Dla planów 1, 2 oraz 8 nie odnotowano znaczącego odstępstwa względem planu 9. Z przeprowadzonych badań można wywnioskować, iż plany z silnie zblokowaną ekspozycją (plany 7 i 3) nie są korzystne. Zastosowanie planu hybrydowego 8 (jest to plan hybrydowy planu 7) spowodowało nieco obniżenie niekorzystnego stosunku w kierunku niższych wartości referencyjnych (planu 9). Natomiast dla planu hybrydowego, ale zblokowanego po jednym sektorze w każdej ekspozycji (naprzeciwległe sektory zblokowane) (plan 6) $V_{80\%}/V_{nerwu}$ wydaje się być najkorzystniejszy, jednak istotna staje się kwestia objętości leczonego nerwu trójdzielnego.

5.5.2 Analiza detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA

Na rysunku 70 przedstawiono wykres zależności objętości izodozy 80% względem analizowanego planu (1-9) wyznaczonej w SPL oraz za pomocą detektorów żelowych Fricke PVA – GTA.

Z uwagi na otrzymane wyniki rzutów izodozy 80% na trzy osie (x, y oraz z) były w każdej z osi różne, w celu wyznaczenia objętości izodozy 80% dla pomiarów z użyciem żeli dozymetrycznych zastosowano wzór na objętość elipsoidy trójosiowej V, który ma postać:

$$V = \frac{4}{3} \pi abc, \quad (17)$$

gdzie a, b i c to półosie elipsoidy trójosiowej. Półoś a elipsoidy stanowi połowę wymiaru y, b to połowa wartości x natomiast c to połowa wymiaru wartości z. Wartości dla każdej półosi odczytano jako rzut wymiarów izodozy 80% na dane osie (wartości x, y i z dla izodozy 16 Gy czyli 80%).

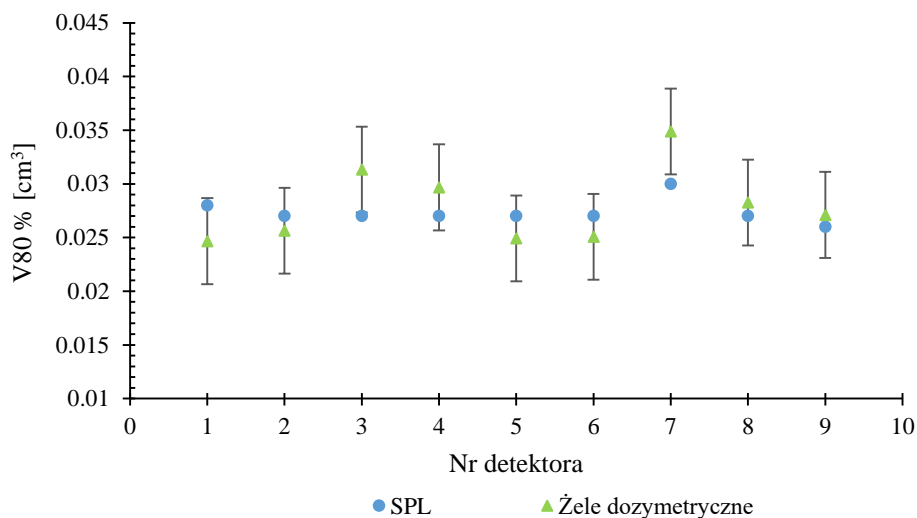
Niepewność pomiarowa została wyznaczona z 5 niezależnych pomiarów rzutów na oś x, y oraz z, z których wyznaczono odchylenie standardowe próbki tak jak postąpiono w przypadku wyznaczania niepewności pomiarowej dla filmów dozymetrycznych, zgodnie z poniższym wzorem:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (V - \bar{V})^2}, \quad (18)$$

gdzie n to liczba próbek, V to objętość danej próbki oraz \bar{V} oznacza średnią objętość danej próbki.

Na rysunku 70 przedstawiono zależność objętości izodozy 80% wyznaczonej dla danego planu leczenia w SPL (kolor niebieski) oraz przy użyciu detektora żelowego (kolor

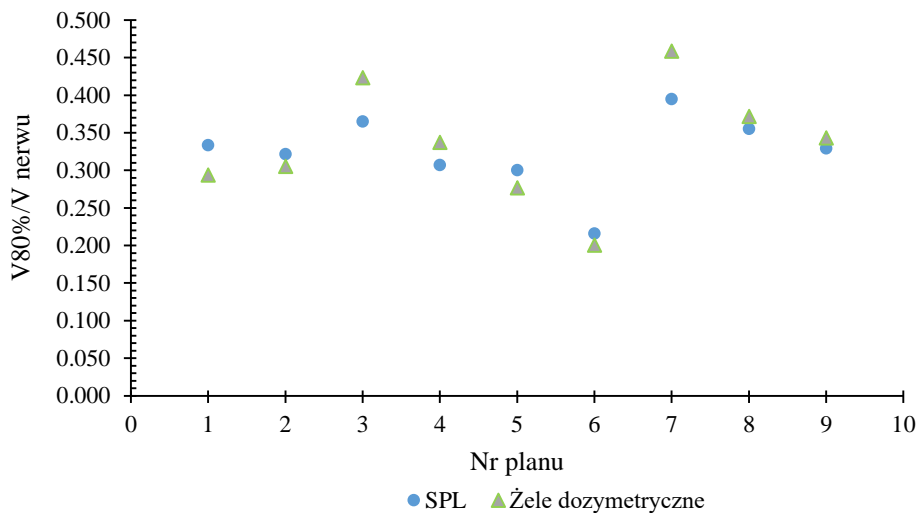
zielony). Niepewność pomiarowa dla detektora żelowego w tym pomiarze wynosi dla wszystkich planów dla tego pomiaru 0.004.



Rysunek 70. Wykres zależności objętości izodozy 80% wyznaczonej w SPL (kolor niebieski) oraz przy zastosowaniu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA-GTA (źródło własne).

Otrzymane wartości objętości izodoz 80% wyznaczonych w SPL oraz za pomocą detektorów żelowych są nieco oddalone od siebie lecz w zakresie niepewności pomiarowej dla detektorów żelowych (Rys. 70), poza planem 7 gdzie otrzymana wartość wraz z uwzględnieniem niepewności pomiarowej niewiele odbiega od wartości trzymanej dla SPL. Największe różnice otrzymanej objętości V80 % otrzymano dla planu 1, 3 oraz 7, natomiast dla planów 4, 5, 6 różnica jest taka sama. Dla Planu 8 i 9 otrzymane wyniki zarówno dla żeli dozymetrycznych jak i SPL niemalże pokrywają się.

Na rysunku 71 przedstawiono zależność stosunku objętości izodozy 80% dla SPL oraz żeli dozymetrycznych Fricke gel PVA – GTA i objętości nerwu wyznaczonej w SPL.



Rysunek 71. Wykres zależności stosunku objętości izodozy 80% względem objętości nerwu trójdzielnego dla danego analizowanego planu w SPL (kolor niebieski) oraz przy zastosowaniu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA – GTA (źródło własne).

Z otrzymanych zależności (Rys. 71) można stwierdzić, że wyniki dla żelu dozymetrycznego nieznacznie odbiegają od wyników otrzymanych z SPL. Świadczy to o dużej zgodności otrzymanych rozkładów dawek za pomocą żeli dozymetrycznych. Podobnie jak dla filmów dozymetrycznych (Rys. 70) przebieg otrzymanych zależności jest bardzo podobny. Najniższa wartość analizowanego $V_{80\%}/V_{nerwu}$ występuje dla planu 6, w którym zastosowano plan hybrydowy, gdzie każda ekspozycja miała po jednym zablokowanym sektorze, co świadczy o wysokiej korzyści tego planu pod względem hipotetycznego efektu wystąpienia skutków niepożądanych dla tego planu leczenia. Natomiast dla planu 7 otrzymano najwyższą wartość analizowanego stosunku względem planu 9, który był planem referencyjnym (bez zastosowania zablokowanych sektorów). Plan 7 składał się z pojedynczej ekspozycji o zablokowanych czterech sektorach, czyli bardzo silnym zablokowaniu. Wyniki otrzymane za pomocą żeli dozymetrycznych potwierdzają niekorzystny otrzymany stosunek tego planu. Również dla planu 3 otrzymano wartość analizowanego stosunku wyższą względem planu 9. Plan 3 jest planem hybrydowym, ale z zastosowaniem blokowania dwóch sektorów w pierwszej ekspozycji oraz trzech w drugiej ekspozycji. Korzystnym planem względem planu 9 według przeprowadzonych badań, czyli o niższej wartości analizowanego $V_{80\%}/V_{nerwu}$, są plany 5 oraz 1. Plan 5 jest planem hybrydowym, gdzie jedna ekspozycja posiada pojedynczy zablokowany sektor, natomiast w planie 1 zastosowano pojedynczą ekspozycję z trzema zablokowanymi sektorami. Porównując plan 1 z planem 7 można stwierdzić że różnica w zablokowaniu sektorów jest

niewielka, lecz badania wykazały dość dużą różnicę. Wartość stosunku $V_{80} \% / V_{\text{nerwu}}$ dla planu 1 jest bliska wartości planu 9 natomiast dla planu 7 otrzymana wartość znacznie odbiega od referencyjnej (planu 9). Dla planów 2, 4 i 8 otrzymano wartości bardzo zbliżone do planu 9. Warto pokreślić, że plany 2 i 8 są planami hybrydowymi natomiast plan 4 jest planem z pojedynczą ekspozycją, gdzie zablokowano dwa sektory leżące naprzeciw siebie.

Przeprowadzona analiza objętości izodozy 80% umożliwiła ocenę wpływu zastosowania zablokowanych ekspozycji na objętość izodozy 80%. W większości przypadków potwierdziła korzystny wpływ planów hybrydowych względem planów z zastosowaniem pojedynczej zablokowanej ekspozycji w leczeniu TN.

6. DYSKUSJA

W 2014 roku komitet standaryzacyjny LGKS (Leksell Gamma Knife Society) opublikował zbiorczy raport pt.: "Standaryzacja terminologii w radiochirurgii stereotaktycznej" (Torrens i in., 2014). Następnie, w 2016 roku ukazał się drugi raport pt.: "Ocena praktyki konturowania narządów krytycznych w ośrodkach radiochirurgii na świecie – pierwsza inicjatywa grupy roboczej ds. Standaryzacji OAR" (Sandstrom i in., 2016), który dostarczył krytycznej oceny zmienności w globalnej praktyce radiochirurgicznej. Znaczenie skoordynowanego, multidyscyplinarnego wysiłku standaryzacyjnego zostało docenione poprzez poparcie i partnerstwo z Międzynarodowym Towarzystwem Radiochirurgii Stereotaktycznej (ang. International Society of Stereotactic Radiosurgery, ISRS) w 2014 roku, na rzecz standaryzacji raportowania wszystkich zabiegów radiochirurgicznych, jak również ich wyników, poprzez współpracę nad globalnie ujednoliconą terminologią, definicją OAR, raportowaniem dawki i praktyką raportowania wyników. Obecnie, wszystkie wytyczne w zakresie standaryzacji i raportowania dawki w stereotaksji dla małych pól promieniowania są ujęte w raporcie ICRU 91 pt.: "Przypisywanie, rejestrowanie i raportowanie zabiegów stereotaktycznych z użyciem małych wiązek fotonowych" (Seuntjens i in., 2014), który najnowszy został opublikowany w 2017 roku oraz raporcie AAPM (The American Association of Physicists in Medicine) grupy roboczej 263 pt.: "Standaryzacja nomenklatury w onkologii radiacyjnej" (Mayo i in., 2018), które reprezentują bardziej dogłębne działania i podkreślają wielodyscyplinarne zaangażowanie fizyki medycznej i onkologii radiacyjnej.

W roku 1967 został przeprowadzony przez Lars'a Leksell'a pierwszy zabieg radiochirurgiczny u człowieka w celu leczenia TN poprzez celowanie w zwoje nerwu widoczne na zdjęciach rentgenowskich (Leksell, 1971). Jednak, po leczeniu serii 40 pacjentów zespół Leksell'a zrezygnował z tej metody, ponieważ Lars Leksell odkrył skuteczność wstrzyknięcia glicerolu w leczeniu TN (Hakanson, 1981). Wstrzykiwanie glicerolu początkowo stosowano w celu wizualizacji jamy Meckela, ale okazało się wystarczające do ustąpienia TN u znacznego odsetka chorych.

Odrodzenie idei radiochirurgii w przypadku leczenia TN na początku lat 90. XX wieku wyjaśniają z jednej strony występujące wyraźne ograniczenia innych medycznych i chirurgicznych opcji terapeutycznych, a z drugiej strony możliwość dokładnego, bezpośredniego celowania w cysternalny odcinek nerwu. W 1994 roku w Kioto w Japonii odbyło się spotkanie LGKS pod przewodnictwem Prof. Kintomo Takakura. Na tym

spotkaniu po raz pierwszy od 37 lat zaprezentowano 5 przypadków pomyślnego leczenia TN przy użyciu GK w dawce 90 Gy i przednio-przyśrodkowego celu napromieniania (cel retrogasserianowy) (Régis i in., 1995). Obecnie, już ponad 100 tysięcy pacjentów na całym świecie z TN zostało poddanych SRS z zastosowaniem standardowej dawki promieniowania.

W przypadku leczenia TN przy użyciu GK skuteczność leczenia ściśle wiąże się z trzema zasadniczymi czynnikami tj. dawka przypisana, lokalizacja obszaru poddanego napromienianiu, stosowane podejście w planowaniu leczenia (pełna ekspozycja, blokowane ekspozycje, plany hybrydowe). Liczne ośrodki międzynarodowe GK przeprowadziły wiele badań klinicznych z uwzględnieniem wszystkich czynników i warunków napromieniania (Régis i Tuleasa, 2011) (w bazie danych PubMed odnotowano 765 pozycji na dzień 31.01.2021). Do tej pory nie ustalono jednego idealnego schematu napromieniania, gdyż jest on zależny w głównej mierze od samej anatomii leczonego pacjenta i szeregu czynników niezależnych danych ośrodków. Niemniej jednak liczne badania pokazały wyższą skuteczność leczenia TN dla zakresu dawki 85-90 Gy, jednak wartość przypisanej dawki maksymalnej powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta biorąc pod uwagę m.in. objętość nerwu trójdzielnego. Efekt radiobiologiczny promieniowania jest określany przez ilość energii dostarczonej do tkanki (dawka integralna [ID] = dawka średnia × objętość docelowa) i jest on bezpośrednio związany z objętością nerwu. Chociaż objętość nerwu trójdzielnego jest różna u różnych pacjentów z TN, kliniczny wpływ energii na tę różnicę nie jest znany. Celem nadrzędnym pracy była ocena wpływu dostarczone ID na wynik radiochirurgii TN (Mousavi i in., 2018).

Niewielka grupa pacjentów poddana napromienianiu GK z powodu TN, z uwagi na układ anatomiczny i niekorzystne względem pnia mózgu położenia nerwu trójdzielnego, wymusza zastosowanie planu leczenia z wykorzystaniem blokowanych sektorów, co skutecznie zmniejsza dawkę na narząd krytyczny jakim jest pień mózgu i pomaga w osiągnięciu granicznych dawek maksymalnych w narządach krytycznych. Badania kliniczne donoszą jednak, że selektywne blokowanie ekspozycji powoduje częstsze pojawienie się zaburzeń czynności nerwu trójdzielnego w porównaniu z zastosowaniem leczenia z ekspozycją niezablokowaną (Flickinger i in., 2001). Efekt ten został nazwany efektem Flickinger'a. Blokowanie sektorów ekspozycji wpływa zasadniczo na kształt rozkładu dawki. W roku 1950 Flickinger wraz z współpracownikami przeprowadzili badania, w których zmierzono rozkład zablokowanej ekspozycji za pomocą filmów

radiograficznych, lecz nie przeprowadzono szczegółowej ich analizy, z uwagi na ograniczenia tej metody badawczej w tamtym czasie.

W niniejszej rozprawie podjęto próbę analizy rozkładów dawek ekspozycji z zastosowaniem blokowanych sektorów utworzonych na podstawie układów stosowanych w leczeniu TN oraz układów potencjalnie korzystniejszych (planów hybrydowych tzw. „shot in shot”) przy wykorzystaniu metod badawczych fizyki jądrowej (detektorów żelowych oraz filmów dozymetrycznych).

Obecnie detektory żelowe Fricke gel PVA-GTA nie są jeszcze stosowane w rutynowej praktyce klinicznej w celu weryfikacji rozkładu dawki w radioterapii, w przeciwieństwie do powszechnie stosowanych filmów dozymetrycznych (z uwagi na wysoki koszt ich stosowanie jest ograniczone). Stąd, istotne i szerokie zagadnienie niniejszej pracy stanowi etap opracowania optymalnych parametrów pracy z detektorem żelowym począwszy od doboru odpowiednich warunków produkcyjnych (opracowanie swojej własnej praktyki produkcji detektorów w laboratorium), kolejno, dobór odpowiednich warunków przechowywania i użytkowania detektorów przed oraz po napromienianiu, przeprowadzenie kalibracji detektorów oraz odpowiednia analiza (opracowanie programów służących do analizy graficznej). Z uwagi na jasne i klarowne instrukcje obsługi, stosowane filmy dozymetrycznie nie wymagały wcześniejszego opracowania odpowiednich warunków a nawet programu, który służył by do opracowania analizy otrzymanego rozkładu dawki. Ponadto, do celów niniejszej pracy opracowano własne fantomy, które również stanowiły istotny etap niniejszej pracy.

Wykonanie fantomów do badań i ich stabilizacja

Wykonano dwa fantomy własne, gdzie pierwszy przeznaczony był dla pomiaru jednoczesowego napromieniania ułożonych w dwóch płaszczyznach (czołowej i strzałkowej) filmów dozymetrycznych wraz z czterema homopolimerowymi bločkami stabilizującymi układ oraz drugi, dedykowany dla detektorów żelowych wprowadzanych w plastikowych kulistych pojemniczkach. W tym celu wykorzystano sztuczne czaszki człowieka a ich wnętrze w czasie pomiarów docelowych było w obydwu przypadkach wypełnione roztworem agarowym, który jest dobrym materiałem stabilizującym układ pomiarowy oraz z uwagi na gęstość bliską wody stanowi dobry materiał imitujący tkankę miękką (w tym przypadku mózg człowieka). Dla optymalizacji detektorów żelowych na początku wykorzystano fantom wypełniony wodą w silikonowych osłonkach, które również spełniały wymagane warunki. Stwierdzono jednak, że taka konstrukcja fantomu nie

zapewniłaby stabilnego układu w czasie napromieniania, szczególnie w przypadku wykorzystania układu dla filmów dozymetrycznych.

Produkcja żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA – GTA

Zasadniczą zaletą wykorzystanych detektorów żelowych Fricke gel PVA z matrycą GTA jest to, że składniki, z których produkowany jest żel są przy zachowaniu odpowiednich warunków bezpieczeństwa i zasad chemicznych nieszkodliwe i bezpieczne dla zdrowia (w przeciwieństwie do innych detektorów żelowych dostępnych komercyjnie na rynku). Cecha ta umożliwiła samodzielne przygotowanie detektorów żelowych i wykorzystanie ich do napromieniania z zapewnieniem niskiego kosztu produkcji. Współpraca z włoską grupą badawczą dała możliwość dostępu do przepisu stosowanego do wyprodukowania detektorów oraz udostępniła cenne wskazówki praktyczne w czasie produkcji żelu, do których zastosowano się w czasie przygotowania żelu. Z uwagi na nieco ograniczoną dostępność niektórych urządzeń, warunki produkcji dostosowano do własnych możliwości z zachowaniem wysokiej jakości produkowanego żelu dozymetrycznego. Zgodnie z dostępną literaturą, czas konieczny do całkowitego doprowadzenia roztworu do stanu żelowego wynosi 60 min (Lazzeri i in., 2019). Teoretycznie, już po tym czasie można wykonywać napromienianie detektorów, jednak z uwagi na specyfikę badań i organizację pracy z detektorem badania wykonywano następnego dnia. Otrzymane jakościowe parametry żelu (kolor, gęstość, czas stygnięcia) były zgodne z zaleceniami (Lazzeri i in., 2017).

Badanie warunków optymalizacji detektorów żelowych i ich kalibracja na akceleratorze liniowym

Korzystanie z RM 1.5T jako jednego z badań obrazowania napromienionych detektorów wymagało opracowania szeregu istotnych kroków, które mają wpływ na otrzymany obraz oraz, w dalszej konsekwencji, na otrzymany wynik. Urządzenie RM jest osobliwe, dlatego należało wykonać całą indywidualną serię optymalizacji warunków i parametrów pracy z wyprodukowanym detektorem oraz stosowanym urządzeniem RM, by uzyskać możliwe do porównania wyniki dla badań prowadzonych w niniejszej rozprawie.

Pierwszym badanym czynnikiem było dobranie optymalnego czasu jaki musi upłynąć między napromienieniem detektorów żelowych a odczytem RM by otrzymać obraz o najwyższym wysyceniu Fe^{3+} po napromienianiu. Z przeprowadzonych badań otrzymano najwyższy sygnał RM dla czasu 50 – 60 min od napromieniania detektorów dla kolimatorów

4 mm stosowanych w dalszej części eksperymentu. W badaniach Collura i in. (2017) zbadano stabilność sygnału RM w czasie 2 – 7 h po napromieniowaniu. Otrzymane wyniki wskazują, że sygnał RM po upływie 2 h od napromieniania jest wciąż stabilny. Autorzy jednak zwracają uwagę na fakt, że pierwsze obrazowanie RM zostało wykonane 2 h po napromieniowaniu, co prowadzi jednak do rozproszenia sygnału rzędu milimetrów, nawet gdy żele zawierają XO. Z uwagi na stosowaną technikę napromieniania GK w niniejszej pracy, w której występują wysokie gradienty dawki, autorka skupiła się na otrzymaniu wysokiego sygnału RM, który otrzymano po czasie około 50 min pod napromienianiu.

Istotnym parametrem jest również maksymalna dawka jaką można zmierzyć przy wykorzystaniu dostępnych detektorów. W SRS stosuje się wysokie dawki frakcyjne. Przy zastosowaniu detektorów żelowych bardzo ważne jest by określić próg wysycenia sygnału w detektorze względem dawki maksymalnej. d'Errico i in. w 2017 roku zaprezentowali przeprowadzone badania, w których wprost wskazują na przesycenie detektora żelowego Fricke gel PVA – GTA dla dawki powyżej 25 Gy. W niniejszej pracy dokonano analizy czułości sygnału RM na dawkę w zakresie 0 – 25 Gy. W tym zakresie dawki otrzymano zależność liniową, w zgodzie z literaturą. W badaniach zastosowano jednak dawkę maksymalną 20 Gy, która wydaje być się najbardziej obiektywna dla detektorów żelowych. Zastosowanie stosowanych detektorów żelowych dla wyższych dawek promieniowania należy poddać wnikliwym badaniom.

Biorąc pod uwagę, że obrazowanie RM jest nieswoiste należało również wykonać badanie powtarzalności obrazowania dla każdego detektora względem detektora referencyjnego. Oceniono stałość sygnału RM względem detektora referencyjnego. Z przeprowadzonych badań stwierdza się, że otrzymany sygnał z detektora referencyjnego jest zdecydowanie niższy od detektora napromienianego. Średnia różnica otrzymanego średniego sygnału detektora napromienionego wynosi 923.8 ± 74.7 a.u a średni stosunek otrzymanych sygnałów wynosi 2.9 ± 0.3 . Otrzymany sygnał średni dla detektora referencyjnego jak i napromienionych był za każdym razem inny, co oznacza że odczyt RM jest względny, niepowtarzalny. Dlatego, w czasie dalszych badań obrazowanie napromienionego detektora wykonywano każdorazowo wraz z detektorem referencyjnym.

Sprawą kontrowersyjną stało się zastosowanie czynnika chelatującego XO w produkcji detektorów żelowych Fricke gel PVA-GTA dla odczytu RM. Wraz ze wzrostem dawki promieniowania wyraźnie zwiększa się różnica w otrzymanym sygnale w RM dla dwóch przypadków. Wynika to z faktu, iż żel dozymetryczny bez użycia XO jest

przezroczysty. Żele Fricke przygotowane bez XO wykazują wyższą wrażliwość na promienie rentgenowskie niż żele z XO, co więcej, uzyskane funkcje najlepszego dopasowania dla tych żeli dozymetrycznych wykazują nachylenie ponad trzykrotnie wyższe w porównaniu do żeli z XO. XO wiąże się z jonami żelaza i staje się częścią sieci żelu. W obecności XO dana dawka wytwarza sygnał o mniejszej intensywności, a zatem również zmniejsza efekt utleniania jonów żelaza lub w inny sposób utrudnia wymianę energii między spinem a spowolnieniem relaksacji podłużnej (Collura i in., 2017, d'Errico i in., 2017). Przeprowadzone badania w niniejszej pracy wykazały, że sygnał otrzymany dla detektorów żelowych bez XO jest wyższy w porównaniu z sygnałem uzyskanym, w tych samych warunkach, dla detektora z XO. Mimo występującego wyższego sygnału dla detektorów bez XO, sygnał otrzymany dla detektorów z XO jest bardziej stabilny (dla detektorów bez XO występuje większy rozrzut wyników a wyniki obarczone są większym błędem pomiarowym). Dlatego też w dalszych badaniach zastosowano detektory żelowe z użyciem czynnika chelatującego XO.

Kalibracja detektorów żelowych i filmów dozymetrycznych

Dokładność i wrażliwość danej partii żelu zależy od warunków produkcji i czystości stosowanych chemikaliów. Dlatego zaleca się, aby każda partia żelu była skalibrowana oddzielnie w momencie użycia (Mcjury i in., 2000). Dostępnych jest kilka różnych metod kalibracji detektorów żelowych, jednak istotą wszystkich metod jest zastosowanie odpowiedniego fantomu do kalibracji oraz napromienienie szeregiem znanych dawek promieniowania. Do celów kalibracji detektorów żelowych zaleca się zastosowanie jednorodnego pola promieniowania. W niniejszej pracy autorka wykonała kalibrację żeli dozymetrycznych przy użyciu akceleratora liniowego, co umożliwiło napromienienie jednorodną dawką całej powierzchni detektora. Z przeprowadzonej kalibracji otrzymano zależność regresji liniowej równej: $y = 65.11x + 72.12$, która została zastosowana do celów analizy graficznej detektorów żelowych i przedstawienia wyników w wartości dawki bezwzględnej.

Do analizy sygnału w detektorach żelowych zastosowano obrazowanie RM dla sekwencji T1 zależnej, w którym uzyskano stabilność sygnału oraz prawidłową zależność sygnału od dawki. W badaniach porównano dodatkowo zależność otrzymanego sygnału RM dla sekwencji T2 zależnej dla IT=1000 oraz IT=650. Z otrzymanych badań wynika, że najwyższy stosunek średniego sygnału RM do tła względem dawki otrzymujemy dla obrazowania T2 zależnego z IT=1000 powyżej dawki 20 Gy w stosunku do obrazowania

T2 zależnego IT=650 oraz T1 zależnego, a które również cechują się najwolniejszym wzrostem badanego stosunku względem dawki ($a=0.06$ oraz $a=0.01$). Jednak w celu stosowania obrazowania RM sekwencji T2 zależnej w analizie detektorów żelowych konieczne jest przeprowadzenie badań, szczególnie pod względem odpowiedniego doboru czasu IT.

Istnieją badania literaturowe (Maryanski i in., 1994, Nguyen i in., 2010), które wprowadzają w analizie dozymetrów żelowych z zastosowaniem RM tzw. współczynniki relaksacji poprzecznej. Współczynniki te wykazują wzrost o kilkaset % po napromieniowaniu, dzięki czemu mogą stanowić dobry parametr pomiarowy zależności sygnału RM względem zastosowanej dawki. Standardowo definiuje się je w literaturze jako $R1=1/T1$ lub $R2=1/T2$ gdzie wyznaczenie T1 i T2 jest opiera się o wysoce zaawansowane wzory. Z praktycznego punktu widzenia w celu wyznaczenia współczynników R1 lub R2 istotne jest wykonanie RM z zastosowaniem sekwencji Spin Echo (SE) obrazów T1 lub T2 zależnej żeli dozymetrycznych.

Kalibracja filmów dozymetrycznych dla EBT3 Ballcube I została wykonana przy użyciu oprogramowania FilmQAPro, który odczytywał gęstość optyczną dla każdego filmu dla kanału: czerwonego, zielonego oraz niebieskiego. Wyznaczono funkcje dopasowania do otrzymanych wyników gęstości optycznych względem dawki oraz wyznaczonych parametrów kalibracji (d_x) dla danego kanału, które określono jako $d_x = -\log(PV(D))$ (Micke i in., 2011). Do otrzymanych zależności zastosowano funkcję kalibracji typu „odwrotność liniowa koloru względem dawki” czyli zależności PV[%] od dawki. Przebieg otrzymanych krzywych świadczy o precyzyjnym wykonaniu skanowania filmów i kalibracji (przebieg każdej z krzywych jest gładki). Przeprowadzone badania potwierdzają, że zastosowana metoda kalibracji trzykanałowej pozwala na otrzymanie dokładniejszego dopasowania kalibracji do analizy napromienionych filmów niż zastosowanie metody jednokanałowej, która jest obciążona większym błędem (szczególnie w obszarze niskich dawek) (Micke i in., 2011).

Docelowe pomiary detektorów żelowych i filmów dozymetrycznych z zastosowaniem LGK PFX.

Celem tych pomiarów było zbadanie rozkładu dawki, używając zblokowanych ekspozycji oraz technik hybrydowych, 9 planów leczenia stosowanych w TN. Plany leczenia zostały opracowane i dobrane na podstawie zrealizowanych planów leczenia wybranych pacjentów. Blokowanie sektorów w czasie realizacji ekspozycji zależy głównie

od anatomii czyli układu nerwu trójdzielnego względem pnia mózgu, który jest jednym z głównych narządów krytycznych. Każdy analizowany plan leczenia spełniał kryterium dawek granicznych na narządy krytyczne (Hutnik i in., 2013). W celu walidacji metody wykorzystano stosowane najczęściej konfiguracje zblokowanych ekspozycji wraz z uwzględnieniem, w przypadku zastosowania techniki hybrydowej, wagi danych ekspozycji. Przeprowadzono pomiary z użyciem filmów dozymetrycznych oraz detektorów żelowych wraz z dedykowanymi fantomami własnymi. Z uwagi na tolerancję dawki w obydwu rodzajów detektorów, w badaniach zarówno przy wykorzystaniu detektorów żelowych jak i filmów dozymetrycznych zastosowano identyczny zestaw parametrów oraz dawkę 20 Gy przypisaną na izodozę 100%. Średnia wieku leczonych pacjentów w dniu terapii wynosiła 65,2 lat (35-79 lat). Wszystkie 9 planów leczenia TN zostało wybranych pod kątem konieczności zastosowania zblokowanej ekspozycji lub techniki hybrydowej z uwagi na ułożenie nerwu trójdzielnego względem pnia mózgu dla danego pacjenta, u którego zastosowano dany układ zblokowanych sektorów w ekspozycji.

W niniejszej pracy izocentrum planów leczenia stanowi punkt zlokalizowany w środku zdefiniowanego detektora (żelu dozymetrycznego oraz układu filmów dozymetrycznych). W procedurze klinicznej na wzór Marsylskiej kliniki radioterapii stereotaktycznej GK (Régis i in., 1999) izocentrum jest zlokalizowany w odległości 7.5 mm w nerwie trójdzielnym od pnia mózgu. Do obliczenia dawki w systemie planowania leczenia GammaPlan 10.1.1 zastosowano algorytm TMR10 czyli algorytm, w którym rozkład dawki wyliczany jest w wodzie. Moc dawki źródeł izotopu ^{60}Co na dzień wykonywania badań wynosiła od 1.613 Gy/min (07.2019) do 1.456 Gy/min (07.2020).

Badania przy użyciu filmów dozymetrycznych EBT3 Ballcube I przeprowadzono w prostopadłym ułożeniu względem siebie w czasie napromieniania dwóch filmów, w dedykowanym do tego celu fantomie własnym wypełnionym agarem wraz z blochkami homopolimerowymi. Napromieniono po dwa filmy dla danego planu, ułożone w płaszczyźnie czołowej oraz strzałkowej fantomu. Otrzymano zatem rozkłady dawki w płaszczyźnie czołowej oraz strzałkowej, odpowiadające rozkładom dawek wygenerowanych w SPL, odpowiednio dla tych płaszczyzn. Wcięcia w filmach utrudniły porównanie całościowego rozkładu dawki z SPL, szczególnie dla obszaru wysokich dawek. Filmy dozymetryczne umożliwiły dobre zobrazowanie obszaru rozkładów dawek dla niskich dawek co z kolei w przypadku żeli dozymetrycznych było praktycznie niemożliwe. Pomiary przeprowadzone z zastosowaniem żelu dozymetrycznego umożliwiły

przedstawienie rozkładu dawek w trzech płaszczyznach detektora (Z-Y, Z-X oraz YX). Detektory żelowe umożliwiły zobrazowanie i przeanalizowanie obszaru wysokich dawek, co było niemożliwe dla filmów dozymetrycznych (występujące wcięcie).

Dla filmów dozymetrycznych dla planów z zastosowaniem blokowanych sektorów widać, że w płaszczyźnie czołowej rozkład dawki zawęża się wraz z liczbą zablokowanych sektorów aż do kształtu okręgów (dla 4 zablokowanych sektorów w ekspozycji) natomiast w płaszczyźnie strzałkowej odwrotnie – rozkład dawki silnie się rozciąga.

W płaszczyźnie czołowej dla obszarów niskich dawek (1-0.5 Gy) największy wymiar odnotowano dla planu 1 oraz 2 ($x_{1,2}=37.5$, $y_1=23.8$, $y_2=21.6$) czyli dla planów, gdzie zastosowano zablokowanie 3 sektorów w jednej ekspozycji (Plan 1) oraz plan hybrydowy, gdzie w pierwszej ekspozycji zablokowano 3 sektory a druga pozostała niezablokowana, natomiast najmniejszy wymiar odnotowano dla planu 7 ($x=12.6$, $y=11$), czyli planu silnie zablokowanego (4 zablokowane sektory w jednej ekspozycji).

Dla obszarów niskich dawek (1-0.5 Gy) największy wymiar w płaszczyźnie strzałkowej ($x=55$, $y=34.2$) odnotowano dla planu 7, w którym zastosowano pojedynczą ekspozycję z 4 zablokowanymi sektorami, czyli ekspozycji silnie zablokowanej. Z kolei najniższy wymiar x i y w płaszczyźnie strzałkowej odnotowano dla Planu 9 czyli ekspozycji bez użycia blokowanych sektorów.

Charakterystyczną izodozą w czasie analizy planów stała się izodoza 10 Gy. Według analizy izodozę 10 Gy można traktować jako izodozę przejściową między obszarem niższych dawek a obszarem dawek wysokich. W płaszczyźnie czołowej izodoza ta przyjmuje największy wymiar dla Planu 5 ($x=6.4$, $y=5.0$), natomiast najniższą wartość określono dla Planu 3 ($x=5.4$, $y=4.8$). Dla płaszczyzny strzałkowej izodoza 10 Gy przyjmuje z kolei największy wymiar dla Planu 7 ($x=7.8$, $y=5.0$) a najmniejszy dla Planu 9 ($x=6.0$, $y=4.7$).

Porównując ogólnie uzyskane rozkłady dawki, istotny wpływ zablokowania danych sektorów widać szczególnie w płaszczyźnie czołowej, natomiast w płaszczyźnie strzałkowej kształt izodoz przypomina „motyla” we wszystkich przypadkach. Im silniej zablokowano ekspozycję tym krawędzie są ostrzej zakończone.

Otrzymane wyniki świadczą o przydatności rozkładu dawki w wielu płaszczyznach, dzięki czemu z danej płaszczyzny można odczytać inne informacje dotyczące tego samego planu leczenia. Dla planów z zastosowaniem blokowanych sektorów widać, że w płaszczyźnie czołowej rozkład dawki zawęża się wraz z liczbą zablokowanych sektorów

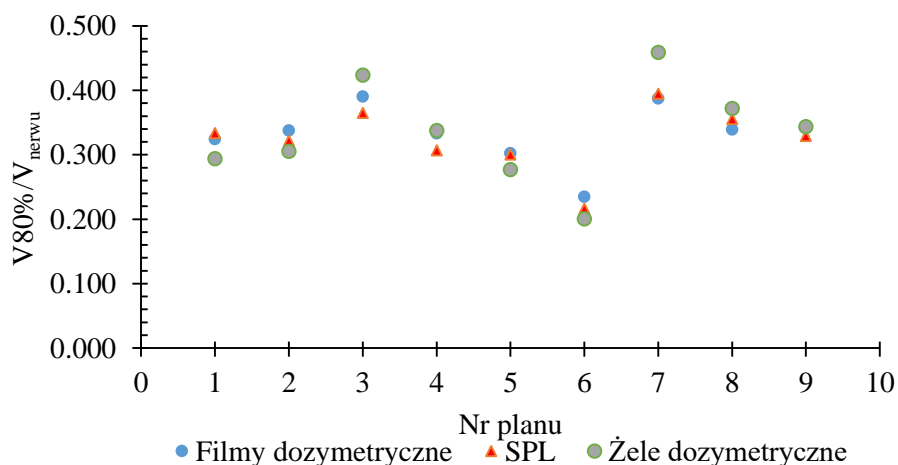
aż do kształtu okręgów (dla 4 zblokowanych sektorów w ekspozycji) natomiast w płaszczyźnie strzałkowej odwrotnie – rozkład dawki silnie się rozciąga. Otrzymane rozkłady dawek są wizualnie porównywalne z rozkładem dawek otrzymanych w SPL dla płaszczyzny czołowej i strzałkowej. W płaszczyźnie transwersalnej widocznej dla rozkładów dawek otrzymanych w SPL widać bezpośredni wpływ zblokowanych sektorów zastosowanych ekspozycji gdzie kształt izodozy jest zgodny ze schematem zblokowanych sektorów w ekspozycji. Tej zależności nie potwierdzono w badaniach, gdyż nie zbadano rozkładów dawek w płaszczyźnie transwersalnej fantomu.

Otrzymane rozkłady dawek za pomocą detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA w każdej z trzech płaszczyzn są różne i niosą dodatkową informację w analizie rozkładu dawki dla każdego planu leczenia. Szczególną zależność w otrzymanych rozkładach dawek widać dla planów z pojedynczą, zblokowaną ekspozycją względem planów hybrydowych. Takie pary tworzyły plan 1 i 2 oraz plan 7 i 8. W każdym z tych przypadków zaobserwowano, że plany hybrydowe w porównaniu z takim samym układem zblokowanych sektorów w jednej ekspozycji posiada dużo łagodniejszy przebieg w kształcie otrzymanych rozkładów dawek. To może potwierdzać korzystniejszy wpływ stosowania planów hybrydowych (Cho i in., 2016). Plany z zastosowaniem podwójnych ekspozycji (plan 3, 5 i 6) również charakteryzowały się łagodniejszym przebiegiem rozkładów dawek, szczególnie w zakresie dawek poniżej 10 Gy.

Dla detektorów żelowych obszar dawek poniżej 10 Gy, w większości przypadków, nie był możliwy do określenia z uwagi głównie na występujący artefakt związany z gradientowym sygnałem RM, który zaburzał rozkład dawki w tym obszarze. Dlatego też w badaniach z detektorami żelowymi nie zaobserwowano charakterystycznych „wąsów” w obszarze dawki 0.5 Gy, co dla filmów dozymetrycznych i SPL było obecne. Jednakże, w obszarze wysokich dawek szczególną różnicę w kształcie rozkładów dawek zaobserwowano w dozymetrach żelowych. Dla filmów dozymetrycznych oraz SPL nie zaobserwowano zmiany kształtu obszarów wysokich dawek pod wpływem zblokowanych ekspozycji. Reasumując można stwierdzić, że potwierdzenie efektu Flickingera było możliwe do uzyskania tylko dzięki detektorom umożliwiającym niezakłócony wgląd 3D w kształt izodozy wysokiej dawki.

Mając do dyspozycji plany leczenia przygotowane dla wybranych pacjentów z SPL określono średnią objętość nerwu trójdzielnego ($0.086 \pm 0.010 \text{ cm}^3$). Stosunek najmniejszej odnotowanej wartości objętości izodozy 80 % względem objętości nerwu trójdzielnego

odnotowano dla planu 3 i wynosił 0.12 natomiast dla największej odnotowanej wartości objętości izodozy 80 % wynosił 0.32 dla planu 9. W planie 3 zastosowano dwie ekspozycje z łącznie zblokowanymi 5 sektorami (444444BB i 44BB44B4)) natomiast w planie 9 zastosowano jedną ekspozycję niezblokowaną i jest to plan referencyjny służący do porównania rozkładów dawek. Również analizując obszar izodozy 80 % na podstawie rozkładu dawki otrzymanego przy użyciu filmów dozymetrycznych odnotowano wymiary x i y dla dwóch płaszczyzn (czołowej i strzałkowej). Dla planu 3 uzyskano wymiar 3.4 x 3 w płaszczyźnie czołowej oraz 4.4 x 3 w płaszczyźnie strzałkowej natomiast dla planu 9 uzyskano wymiar: 4 x 3.5 w płaszczyźnie czołowej oraz 4 x 3 w płaszczyźnie strzałkowej. Maksymalną różnicę w płaszczyźnie czołowej odnotowano dla planu 2 oraz 4 (wynosiła 0.9 mm) a w płaszczyźnie strzałkowej dla planu 8, 7 i 4 (wynosiła kolejno 2 mm (plan 8) i 1.9 mm (plan 7 i 4)), natomiast minimalną różnicę w płaszczyźnie czołowej odnotowano dla planu 1 oraz 7 (wynosiła 0.2) a w płaszczyźnie strzałkowej dla planu 9 (wynosiła 0). Natomiast w badaniach przy użyciu żelu dozymetrycznego dostępna analiza umożliwiła ocenę obszaru najwyższej dawki w trzech płaszczyznach. Dla planu 3 uzyskano różnice wymiarów x i y dla trzech płaszczyzn, które wynosiły 0.25 x 0.05 x 0.20 mm³ natomiast dla planu 9 wynosiły 0.10 x 0.10 x 0.10 mm³. Największe różnice odnotowano dla planu 7 (0.7 x 0 x 0.2 mm³) natomiast najmniejsze różnicę odnotowano dla planu 9 (0.10 x 0.10 x 0.10 mm³). Na Rysunku 72 przedstawiono zależność $V_{80\%}/V_{nerwu}$ względem danego planu dla każdej z zastosowanych metod pomiarowych: filmy dozymetryczne (kolor niebieski), żele dozymetryczne (kolor zielony) oraz SPL (kolor czerwony).



Rysunek 72. Wykres zależności stosunku objętości izodozy 80 % do V_{nerwu} wyznaczonej w SPL (kolor czerwony), przy zastosowaniu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA-GTA (kolor zielony) oraz filmu dozymetrycznego EBT3 Ballcube I (kolor niebieski) (źródło własne).

W otrzymanych wynikach badań, zbliżone wartości otrzymano dla filmów dozymetrycznych w SPL, natomiast wyniki dla żeli dozymetrycznych nieco odstają względem tych dwóch metod pomiarowych, lecz z zachowaniem tendencji danego planu w przedstawionej zależności. Niepewności pomiarowe wartości pomiarowych dla filmów dozymetrycznych oraz detektorów żelowych mieszczą się w granicy wysokości danej wielkości pomiarowej. Wyniki te potwierdziły istotną korzyść stosowania planów hybrydowych na rozkład dawki.

W badaniach klinicznych Cho i współpracowników z 2016 roku zauważono, że wzrost napromieniowanej objętości nerwu jest proporcjonalny do zastosowania blokowania ekspozycji. Wyniki te zostały potwierdzone przez obecne badania z zastosowaniem dozymetrów żelowych.

Badania Cho i współpracowników z 2016 roku wskazują na większą efektywność stosowania techniki hybrydowej – z podwójną ekspozycją niż planów z tą samą konfiguracją zblokowanych sektorów w jednej ekspozycji. Uwzględniając te doniesienia, dla dwóch planów leczenia niniejszych badań (plan 1 i plan 7) opracowano plany leczenia z zastosowaniem techniki hybrydowej (plan 2 oraz plan 8). Przy zastosowaniu filmów dozymetrycznych dla planu 1 uzyskano różnicę dla obszaru 80% izodozy 0.2 w płaszczyźnie czołowej natomiast w płaszczyźnie strzałkowej 1.3 a dla planu z podwójną ekspozycją (plan 2) w płaszczyźnie czołowej różnica wynosiła 0.9 a w płaszczyźnie strzałkowej również 1.3. Dla planu 7 uzyskano różnicę dla obszaru 80 % izodozy 0.2 w płaszczyźnie czołowej natomiast w płaszczyźnie strzałkowej 1.9 natomiast dla planu hybrydowego (plan 8) w płaszczyźnie czołowej różnica wynosiła 0.4 a w płaszczyźnie strzałkowej również 2. W badanych z zastosowaniem żelu dozymetrycznego dla planu 1 uzyskano różnice wymiarów x i y dla trzech płaszczyzn, które wynosiły 0.45mm x 0.30mm x 0.05mm natomiast dla planu 2 to 0.10 mm x 0.10 mm x 0.30 mm. Dla planu 7 uzyskano różnice wymiarów x i y dla trzech płaszczyzn wynoszące 0.70 mm x 0.00 mm x 0.2 mm natomiast dla planu 8 wynosiły 0.20 mm x 0.50 mm x 0.20 mm. Stosunek wyznaczonej objętości izodozy 80 % w SPL względem objętości nerwu trójdzielnego wynosi: dla planu 1 i dla planu 2 to 0.29, natomiast dla planu 7 i 8 wynosi odpowiednio: 0.29 i 0.26. Odnotowano również różnicę w dawce integralnej, która była wyższa dla planów z pojedynczą ekspozycją względem planu hybrydowego (plan 1 i 2 różnica wynosiła 0.1 mJ, dla planu 7 i 8 różnica ta wynosiła 0.3 mJ). Analizując kwestię wpływu zastosowanego podejścia do planowania leczenia przy zastosowanych technikach

badawczych odnotowano zależność zgodną z obserwacjami klinicznymi Cho i współpracowników.

Biorąc pod uwagę wszystkie plany z podwójną ekspozycją (plan 2, 3, 5 8) nie odnotowano istotnej zależności $V_{80\%}/V_{nerwu}$ względem planu referencyjnego (plan 9). Stosunki objętości izodozy 80 % względem objętości nerwu trójdzielnego odczytane z SPL mieściły się w zakresie (0.12 – 0.29). W przypadku zastosowania filmów dozymetrycznych różnice w wymiarach izodozy 80 % wynosiły w płaszczyźnie czołowej od 0.4 – 0.9 natomiast w płaszczyźnie strzałkowej mieściły się w zakresie 1.3 – 2. W pomiarach przy użyciu dozymetru żelowego otrzymane różnice mieściły się w zakresie mniejszych różnic (<0.5 dla każdego wymiaru). Ponadto, otrzymano wartość dawki integralnej wśród analizowanych planów leczenia w zakresie 2.9 – 5.3 mJ, gdzie najniższą wartość odnotowano dla planu z 5 zablokowanymi sektorami (z podwójną ekspozycją) – plan 3 natomiast najwyższą dla planu 6 z 1 zablokowanym sektorem (z pojedynczą ekspozycją).

Weryfikacja rozkładów dawek z SPL

Otrzymane wyniki weryfikacji za pomocą narzędzia MuCheck dla każdego planu, mieściły się poniżej dopuszczalnej maksymalnej różnicy między obliczonymi wartościami dawki, co świadczy o prawidłowym obliczeniu rozkładu dawki przez SPL.

Porównano rozkład dawki SPL z otrzymanymi rozkładami dawki dla filmów dozymetrycznych. W tym celu oceniono współczynnik γ . Z uwagi na stosowaną technikę napromieniania należąca do radioterapii stereotaktycznej zastosowano kryterium 2%/1 mm (Sankar i in., 2006). W praktyce klinicznej przyjmuje się, że dla planów leczenia technikami stereotaktycznymi zmierzone i obliczone rozkłady dawki są zgodne gdy warunek $\gamma \leq 1$ jest spełniony dla co najmniej 95% punktów z porównywanego obszaru. Obszary niezgodności (punkty gdzie $\gamma > 1$) są wyraźnie oznaczone.

Zgodnie z założeniem, zastosowanie zablokowanych sektorów zasadniczo wpływa na kształt rozkładu dawki. Szczególne różnice można zaobserwować w płaszczyźnie czołowej względem poszczególnych planów leczenia, gdzie kształt rozkładu dawki został spłaszczony w obszarze zablokowanych sektorów a został szeroko rozciągnięty w obszarze otwartych sektorów. W płaszczyźnie strzałkowej, kształt izodoz o niższej dawce przypomina kształt motyla w niemal każdym analizowanym rozkładzie dawki. Kształt rozkładu dawki dla planu 7 (4 zablokowane sektory) w płaszczyźnie czołowej jest bardzo regularny natomiast w płaszczyźnie strzałkowej występują w obszarze niskich dawek silnie nieregularne krawędzie. Dla ekspozycji bez użycia blokowanych sektorów kształt izodoz

zarówno w obszarze wysokich dawek oraz niskich dawek niemal pokrywają się względem dwóch płaszczyzn (plan 9). Obszar wysokich dawek został nieco zaburzony z powodu oryginalnie występującego nacięcia w filmach, co utrudniło analizę dawki w tym obszarze i miało zasadniczy wpływ na wartość otrzymanego współczynnika gamma.

Z otrzymanych wyników stwierdza się, że współczynniki dopasowania γ wszystkich analizowanych planów mieszczą się w zakresie 93.25-99.23%, natomiast zakres wartości współczynników dopasowania dla tolerancji dawki (90 % próg odcięcia) wynosi 0.7-1.5% (wpływ na taki wynik mają wcięcia w filmach dozymetrycznych). Najgorsze dopasowanie uzyskano dla Planu 7 gdzie wartość współczynnika dopasowania dla tolerancji dawki wynosiła 1.5 % dla płaszczyzny strzałkowej oraz 1.3 % dla płaszczyzny czołowej. Najlepsze wartości współczynnika dopasowania otrzymano dla Planu 9, bez zastosowanych blokowanych ekspozycji. Im silniejsze zblokowanie ekspozycji tym trudniej otrzymać dobre dopasowanie współczynnika γ względem planów leczenia. Dla planów hybrydowych otrzymano najbardziej optymalne wartości dopasowania współczynnika γ , mieszczące się w granicach zalecanych wartości.

Autorka wykazała, że zastosowanie żeli dozymetrycznych Fricke gel PVA – GTA do weryfikacji rozkładu dawki dla radioterapii stereotaktycznej jest obiecujące i szczególnie umożliwiające pomiar rozkładu dawki w trzech płaszczyznach, co w przypadku filmów dozymetrycznych jest utrudnione, mimo zastosowania filmów do pomiaru jednoczesowego w kilku płaszczyznach (obecność nacięć w filmach). Detektory żelowe wykazały wysoką czułość na wysoką dawkę promieniowania i umożliwiły obserwację istotnego wpływu zblokowanych ekspozycji na kształt izodozy 80 % czego nie dało się zaobserwować w rozkładzie dawki dla filmów dozymetrycznych oraz w SPL. Detektory żelowe są więc bardzo czułymi dozymetrami, gdzie na ich prawidłowe działanie ma wpływ wiele czynników począwszy od produkcji po analizę otrzymanych rozkładów dawek (RM). Istotną zaletą detektorów żelowych jest również liniowość ich sygnału względem dawki co daje możliwości ich wykorzystania w weryfikacji rozkładu dawki w radioterapii.

7. WNIOSKI

- Wykorzystane metody badawcze umożliwiły dokonanie analizy rozkładu dawki planów leczenia z zastosowaniem zblokowanych ekspozycji. Hipoteza znacznego rozszerzenia się objętości izodozy 80% dla zblokowanych ekspozycji (Flickinger i in., 2001), znalazła potwierdzenie w badaniach przy użyciu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA – GTA. Występujące obszary niskiej dawki (tzw. „wąsy”) uzyskane przy użyciu filmów dozymetrycznych pokrywały się z rozkładem dawki z SPL.
- Plany hybrydowe są korzystniejszym rozwiązaniem w stosowaniu zblokowanych ekspozycji w leczeniu TN.
- Zastosowane filmy dozymetryczne Gafchromic™ EBT3 Ballcube I, z uwagi na dostęp do już opracowanych procedur stosowania i wysokiej jakości oprogramowania, umożliwiły wykonanie precyzyjnych badań. Ponadto, możliwość porównania z SPL nadała wiarygodności otrzymanym wynikom. Wadą filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I w niniejszych badaniach było występowanie nacięcia w dostępnych filmach, które nieco utrudniły ocenę obszaru wysokiej dawki i miały znaczny wpływ na spełnienie kryterium γ w czasie porównania z SPL ($\gamma < 0.7 - 1.5$). Jednak występujące nacięcia umożliwiały złożenie dwóch filmów w celu pomiaru rozkładu dawki jednocześnie w dwóch płaszczyznach. Filmy dozymetryczne wykazały wysokie porównanie z rozkładem dawki z SPL. Blokowanie pojedynczych ekspozycji w planach leczenia TN powoduje gorsze wyniki współczynnika dopasowania niż dla planów hybrydowych.
- Analiza detektorów żelowych Fricke gel GTA-PVA w niniejszej rozprawie przeprowadzona została głównie dla zakresu dawki powyżej 8Gy. Żele dozymetryczne wykazały wysoką zależność obszaru $V_{80\%}$ względem stosowanych zblokowanych ekspozycji w danej płaszczyźnie. Na rozkład dawki ma wpływ wiele czynników od produkcji żeli po analizę otrzymanych rozkładów dawek.
- Otrzymanie rozkładu dawki w różnych płaszczyznach niesie ze sobą cenne informacje o rozkładzie dawki. Jednoczesny pomiar rozkładów dawek, bez zaburzenia obszarów rozkładu dawek, jednocześnie w każdej płaszczyźnie, umożliwia detektor żelowy.

- Opracowano warunki optymalizacji procedury produkcyjnej oraz warunków stosowania detektora żelowego Fricke gel PVA – GTA w badaniach przy użyciu radiochirurgii LGK w zakresie: wytwarzania detektorów, określenia czasu wysycenia i maksymalnej dawki przypisanej na podstawie własnej praktyki z detektorami żelowymi, opracowania procedury kalibracji detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA z użyciem akceleratora liniowego oraz opracowania oprogramowania w celu wizualizacji rozkładu dawki.
- Sporządzono autorskie fantomy dedykowane do pomiarów z zastosowaniem detektorów żelowych Fricke gel PVA-GTA oraz układu filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I, przy jednoczesnym zapewnieniu powtarzalności eksperymentów oraz warunków jakie muszą spełniać fantomy dozymetryczne.
- Detektory żelowe Fricke gel PVA – GTA mimo licznych zalet, które wydają się być atrakcyjne dla dozymetrii klinicznej w radioterapii, wymagają jednak jeszcze licznych badań i standaryzacji w celu wdrożenia ich do rutynowej weryfikacji planów leczenia w radioterapii.

8. LITERATURA

- Antończyk-Szewczyk K., Kozłowska B., Analysis of treatment planning parameters in the Gamma Knife® technique volumes of meningiomas, *Applied Radiation and Isotopes*, 109653, S0969-8043(21)00063-4, doi: 10.1016/j.apradiso.2021.109653, 2021
- Antończyk-Szewczyk K., Kozłowska B., Mitek A., Aspekt (nie)jednorodności w planowaniu leczenia w Gamma Knife, *Inżynier i Fyzyk Medyczny*, 348, vol 6, 6/2017
- Antończyk-Szewczyk K., Kozłowska B., Mitek A., Radiochirurgia- fizyczny aspekt w leczeniu guzów mózgu, publikacja pokonferencyjna, 2018
- Alexander III E., Loeffler J.S., Lunsford L.D., *Stereotactic Radiosurgery*, McGraw-Hill Inc, 1993
- Arjomandy B., Tailor R., Anand A., et al. Radiochromic film dosimetry. AAPM TG55, Report No. 63. Madison(WI): Medical Physics Publishing, 1998
- Alfonso R., Andreo P., Capote R., Saiful Huq M., Kilby W., A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields, *Med. Phys.* 35 (11), Nov 2008
- Aldosari A.H., Petasecca M., Espinoza A., Newall M., Fuduli I., Porumb C., Alshaikh S., Alrowaili Z.A., Weaver M., Metcalfe P., Carolan M., Lerch M.L.F., Perevertaylo V., Rosenfeld A.B., A two dimensional silicon detectors array for quality assurance in stereotactic radiotherapy: MagicPlate-512, *Med. Phys.* 41, 091707, 2014
- Ahmed M.F., Eller S.A., Schnell E., Ahmad S., Akselrod M.S., Hanson O.D., Yukihara E.G., Development of a 2D dosimetry system based on the optically stimulated luminescence of Al₂O₃, *Radiat. Meas.* 71, 187e192, 2014
- Abdelgawad M., Soliman M. El Gohry., Eldib A.A., Ma C.-M., Desouky O., Measurements of radiotherapy dosimetric parameters using Fricke gel dosimeter, *Biomed. Phys. Eng. Express* 3 (2) (2017), 025021, 2017
- Almond PR., Biggs PJ., Coursey BM., Hanson WF., Saiful Huq M., AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams, *Med. Phys.* 26: 1847–1870, 1999
- Betti O., Derechinsky V., Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator, *Acta Neurochir, Suppl* 33:385–390, 1984
- Brisman R., Mooij R., Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: dose-volume histograms of the brainstem and trigeminal nerve, *J Neurosurg* 93 (Suppl 3):155–158, 2000
- Babic S., McNiven A., Battista J., Jordan K., Three-dimensional dosimetry of small megavoltage radiation fields using radiochromic gels and optical CT scanning, *Phys. Med. Biol.* 54 (8) (2009) 2463, 2009
- Bak J., Choi JH., Kim JS., Park SW., Modified dose difference method for comparing dose distributions. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*; 13(2), 2012
- Baldock P., Harris A., Piercy B., Experimental determination of the diffusion coefficient in two-dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method, *Aust. Phys. Eng. Sci. Med.* 24 (1) 19–30, 2001

- BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP and OIML JCGM-100 Evaluation of Measurement Data—Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, Geneva, Switzerland, 2008
- Columbo F., Benedetti A., Pozza F., External stereotactic irradiation by linear accelerator, *Neurosurgery*; 16:154–160, 1985
- Crop F., Reynaert N., Pittomvils G., Paelinck L., De Wagter C., The influence of small field sizes, penumbra, spot size and measurement depth on perturbation factors for microionization chambers, *Phys. Med. Biol.* 54: 2951–2969, 2009
- Young-Bin Ch., Laperriere N., Hodaie M., Chung C., Hybrid isocenter technique for Gamma-Knife Perfexion treatment of trigeminal neuralgia, *Medical Dosimetry* 41; 271–276, 2016
- Chu K., Jordan K., Battista J., Van Dyk J., Rutt B., Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low Fe³⁺ diffusion, *Phys. Med. Biol.* 45 (4) 955, 2000
- Collura G., Gallo S., Tranchina L., Abbate B.F., Bartolotta A., d’Errico F., Marrale M., Analysis of the response of PVA-GTA Fricke-gel dosimeters with clinical magnetic resonance imaging, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect.* doi.org/10.1016/j.nimb.2017.06.012, 2017
- Caccavo D., Cascone S., Lamberti G., Barba A.A., Hydrogels: experimental characterization and mathematical modelling of their mechanical and diffusive behaviour *Chem, Soc. Rev.* 47; 2357–73, 2018
- Cusumano D., Fumagalli ML., Ghielmetti F., Rossi L., Grossi G., Lanzarotti R., Fariselli L., De Martin E., Sum signal dosimetry: A new approach for high dose quality assurance with Gafchromic EBT3, doi: 10.1002/acm2.12045, 2016
- Di Capua S., D’Errico F., Egger E., Guidoni L., Luciani A. M., Rosi A., Viti V., Dose distribution of proton beams with NMR measurements of Fricke-agarose gels, *Magn. Reson. Imaging* 15 489–95, 1997
- Das IJ., Downes MB., Kassaei A., Tochner Z., Choice of radiation detector in dosimetry of stereotactic radiosurgery-radiotherapy, *J. Radiosurg.* 3: 177–185, 2000
- Depuydt T., Van Esch A., Huyskens DP., A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation, *Radiotherapy and Oncology*; 62:309–19, 2002
- de Pasquale F., Barone P., Sebastiani G., d’Errico F., Egger E., Luciani A. M., Pacilio M., Guidoni L., Viti V., Ion diffusion modelling of Fricke-agarose dosimeter gels, *Radiat. Prot. Dosim.* 120 151–4, 2006
- de Pasquale F., Luciani A. M., Pacilio M., Guidoni L., Viti V., D’Errico F., Barone P., Sebastiani G., Dose reconstruction in irradiated Fricke-agarose gels by means of MRI and optical techniques: 2D modelling of diffusion of ferric ions *Radiat. Prot. Dosim.* 99 363–4, 2002

- d'Errico F., Lazzeri L., Dondi D., Mariani M., Marrale M., Souza S.O., Gambarini G., Novel GTA-PVA Fricke gels for three-dimensional dose mapping in radiotherapy, *Radiat. Meas.* 106: 612–7, 2017
- Devic S., Radiochromic film dosimetry: past, present and future, *Phys. Medica* 27, 122e134, 2011
- DeLuca P., Jones D., Gahbauer R., ICRU report 83. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photonbeam therapy (IMRT), *J ICRU* 10(1):1–107, 2010
- Descovich M., Penny K., Sneed, Nicholas M., Michael W., Cynthia F., Igor J., Barani, Jean L., A dosimetric comparison between Gamma Knife and CyberKnife treatment plans for trigeminal neuralgia, *J Neurosurg* 113:199–206, 2010
- Davies J., Baldock C., Sensitivity and stability of the Fricke-gelatin-xylenol orange gel dosimeter, *Radiat. Phys. Chem.* 77 (6) () 690–696, 2008
- Del Lama L.S., Petchevist A., de Almeida Fricke., Xylenol Gel characterization at megavoltage radiation energy, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B* 394 89–96, 2017
- Di Capua S., d'Errico F., Egger E., Guidoni L., Luciani A.M., Rosi A., Viti V., Dose distribution of proton beams with NMR measurements of Fricke-agarose gels, *Magn. Resonance Imaging* 15 (4) 489–495, 1997
- Das II., Ding GX., Ahnesjo A., Small fields: Nonequilibrium radiation dosimetry, *Med. Phys.* 35: 206–215.7, 2008
- Elekta Manual, AB, Stockholm
- Fan J., Paskalev K., Wang L., Jin L., Li J., Determination of output factors for stereotactic radiosurgery beams, *Med. Phys.* 36: 5292–5300, 2009
- Fabrikant J., Lyman J., Frankel K., Heavy charged particle Bragg peak radiosurgery for intracranial vascular disorders, *Radiat Res Suppl* 8:S244–258, 1985
- Flickinger JC., Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit, *J Neurosurg* 84:940–945, 1996
- Flickinger JC., Pollock BE., Kondziolka D., Does increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:449–454, 2001
- Flickinger J.C., Maitz A., Kalend A., Lunsford D., Wu A., Treatment volume shaping with selective beam blocking using the leksell gamma unit., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol 19, 783-789, doi.org/10.1016/0360-3016(90)90510-Q, 1990
- Fricke H., Hart E.J., Chemical dosimetry, *Radiat. Dosimetry* 2 167–239. 56, 1966
- Galante A., Cervantes H., Cavinato C., Campos L., Rabbani S., MRI study of radiation effect on Fricke gel solutions, *Radiat. Meas.* 43 (2) 550– 553, 2008
- Gambarini G., Veronese L., Bettinelli M., Felisi M., Gargano N., Ludwig C., Lenardi M., Carrara G., Collura S., Study of optical absorbance and MR relaxation of Fricke xylenol orange gel dosimeters, *Radiat. Meas.* 106 622–7, 2017

- Geometric Quality Assurance for Leksell GammaKnife[®] Icon[™], Art. No. 1518416601, Elekta str.3, 2015
- Gamma Knife Check, User Manual, Oncology Data Systems, 2016
- Gambarini G., Birattari C., Mariani M., Marchesini R., Pirola L., Prestini P., Sella M., Tomatis S., Study of light transmittance from layers of Fricke-xyleneorange-gel dosimeters, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B 213: 321–324, 2004
- Galante A., Cervantes H., Cavinato C., Campos L., Rabbani S., MRI study of radiation effect on Fricke gel solutions, Radiat. Meas. 43 (2): 550– 553, 2008
- Gore J., Kang Y., Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging, Phys. Med. Biol. 29 (10) 1189, 1984
- Goss BW., Frighetto L., DeSalles AAF., Linear accelerator radiosurgery using 90 gray for essential trigeminal neuralgia: re-sults and dose volume histograms analysis, J Neurosurg 53:823–830, 2003
- Giller C.A., Fiedler J.A., Gagnon G.J., Paddick I., Radiosurgical Planning Gamma Tricks and cyber picks, Wiley-Blackwell, IBAN 978-0-470-17556-9, 2009
- Hryniewicz A., Rokita E., Fizyczne metody diagnostyki medycznej i terapii, Warszawa, PWN, wyd. 1, 2013
- Heydarian M., Hobany PW., Beddoe AH., A comparison of dosimetry techniques in stereotactic surgery, Phys. Med. Biol. 41: 93–110.4, 1995
- Hirsch O., Uber methoden der operativen behandlung von hypophysistumoren auf endonasalem Wege, Arch Laryngol Rhinol;24, 1910
- Hall E.J., Giaccia A.J., Amato J.G., Radiobiology for the Radiologist. Lippincott Williams&Wilkins, New York, 2003
- Huq SM., Benedick AF., Dunscombe PB., Gibbons JP., Ibbott GS., Medin PM., A method for Evaluating Quality Assurance Needs in Radiation Therapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 71, 170-173, 2008
- Hill B., Bäck S.Å.J., Lepage M., Simpson J., Healy B., Baldock C., Investigation and analysis of ferrous sulfate polyvinyl alcohol (PVA) gel dosimeter, Phys. Med. Biol. 47 (23) 4233, 2002
- Healy B., Zahmatkesh M., Nitschke K., Baldock C., Effect of saccharide additives on response of ferrous–agarose–xylenol orange radiotherapy gel dosimeters, Med. Phys. 30 (9) 2282–2291, 2003
- Hakanson S., Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern, J Neurosurg 9:638–646, 1981
- Hutnik M., Skłodowski K., Wygoda A., Rutkowski T., Pilecki B., Dawki tolerancji dla narządów krytycznych w radioterapii chorych na raka głowy i szyi. Nowotwory., J Oncol, volume 63, nr 1, 35-47. ISSN 0029-540X, 2013
- IAEA, Development of Procedures for in Vivo Dosimetry in Radiotherapy, Human Health Reports No. 8, 2013

- IAEA, Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams; An International Code of Practice, Technical Report Series, vol. 277, 2005
- Joffroy A., Levivier M., Massager N., Trigeminal neuralgia. Pathophysiology and treatment, *Acta Neurol Belg* 101:20–25, 2001
- Jae Pil Ch., Woon Oh S., Seong Young M., Jin Chun K., Chung Hyun-Tai., An effective calibration technique for radiochromic films using a single-shot dose distribution in Gamma Knife®, *Phys Med*, 2016
- Jones D., Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU report 50. 26(1):1–72, 1993
- Kirn TF., Proton radiotherapy: some perspectives, *JAMA*; 259:787–788., 1988
- Skarsgard LD., Radiobiology with heavy charged particles: a historical review, *Phys Med*; 14 (Suppl 1):1–19, 1998
- Kjellberg RN., Abe M., Stereotactic Bragg Peak proton beam therapy. In: Lunsford LD, ed. *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff: 463–470, 1988
- Kondziolka D., Lunsford LD., Flickinger JC., Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit, *J Neurosurg* 84:940–945, 1996
- Kondziolka D., Lunsford LD., Flickinger JC., Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia, *Clin J Pain.*, 18(1),42-7, 2002
- Kondziolka D., Flickinger JC., Lunsford LD., Trigeminal neuralgia radiosurgery: The University of Pittsburgh experience, *Stereotact Funct Neurosurg* 66 (Suppl 1):343–348, 1996
- Kondziolka D., Lunsford LD., Habeck M., Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia, *Neurosurg Clin N Am* 8:79–85, 1997
- Kondziolka D., Lunsford L.D., Maitz A., Flickinger J.C., Lunsford LD., Kondziolka D., Flickinger JC (eds): *Gamma Knife Brain Surgery*. *Prog Neurol Surg*. Basel, Karger, 1998, vol 14, pp 21-38, doi.org/10.1159/000062019
- Lunsford LD., Kondziolka D., Flickinger JC., *Gamma Knife Brain Surgery*, Basel: Karger, pp 21–38, 1998
- Khan F.M., Gibbons J.P., *The physics of Radiation Therapy*. Edition 5. Wolters Kluwer, str 63-64, 2014
- Kozłowska B., Antończyk-Szewczyk K., Mitek A., Procedury fizyczne przed wykonaniem terapii Gamma Knife, *Inż i Fiz Med*, Vol. 7, nr 5, 351-354, 2018
- Landberg T., Chavaudra J., Dobbs J., ICRU report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), *J ICRU* 32(1):1–52, 1999
- Liscak R., *Gamma Knife Radiosurgery, Surgery Procedures Complications and Results*, Nova Biomedical, New York, IBAN: 978-1-262618-110-6, str.15, 2013
- Leksell L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain, *Acta Chir Scand*; 102:316–319, 1951

- Lunsford LD., Flickinger JC., Linder G., Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 210 cobalt-60 source gamma knife, *J Neurosurg*; 24:151–159, 1989
- Loeffler J., Shrieve D., Wen P., Radiosurgery for intracranial malignancies, *Semin Radiat Oncol*; 5:225–234, 1995
- Low DA., Harms WB., Mutic S., Purdy JA., A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, *Med Phys*; 25(5):658, 1998
- Low DA., Dempsey JF., Evaluation of the gamma distribution comparison method, *Med Phys*; 30(9):2455–64, 2003
- Leksell L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain, *Acta Chir Scand* 102:316–319, 1951
- Leksell L., Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia, *Acta Chir Scand* 137:311–314, 1971
- Leksell L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain, *Acta Chir Scand* 102:316–319, 1951
- Lindquist C., Kihlstrom L., Hellstrand E., Functional neurosurgery—a future for the gamma knife?, *Stereotact Funct Neurosurg* 57:72–81, 1991
- Lewis D., Chan M F., Correcting lateral response artifacts from flatbed scanners for radiochromic film dosimetry, *Med. Phys.* 42, 416–429, 2015
- Lazzeri L., Marini A., Cascone M G., d’Errico F., Collura G., Gallo S., Tranchina L., Abbate B F., Bartolotta Antonio., Dosimetric and chemical characteristics of Fricke gels based on PVA matrices cross-linked with glutaraldehyde, *Phys. Med. Biol.* 64 085015 (13pp), 2019, doi.org/10.1088/1361-6560/ab135c
- Lewis D., Micke A., Yu X, Chan M., An Efficient Protocol for Radiochromic Film Dosimetry combining Calibration and Measurement in a Single Scan, *Med Phys*, 39 (10) 6339, 2012
- Leksell L., Stereotactic radiosurgery, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 46:797–803, 1983
- Leksell L., Sterotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia, *Acta Chir Scand* 137:311–314, 1971
- Lunsford L.D., Sheehan J. P., *Intracranial Stereotactic Radiosurgery*, 2nd Edition, Thieme, New York, 2016
- Massager N., Murata N., Tamura M., Devriendt D., Levivier M., Régis J., Influence Of Nerve Radiation Dose In The Incidence Of Trigeminal Dysfunction After Trigeminal Neuralgia Radiosurgery, *J Neurosurg* Vol 60, 681, 2007
- Mathot M., GAFChromic film dosimetry: Four years’ experience using FilmQA Pro software and Epson flatbed scanners, *Phys Med*, 2014
- Schoenfeld A., The artefacts of radiochromic film dosimetry with flatbed scanners and their causation by light scattering from radiation-induced polymers”, *Phys. Med. Biol.* 59 3575, 2014

- Marralle M., Collura G., Gallo S., Nici S., Tranchina L., Abbate B.F., Marineo S., Caracappa S., d'Errico F., Analysis of spatial diffusion of ferric ions in PVA-GTA gel dosimeters through magnetic resonance imaging, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. Sect. B* 396; 50–55, 2017
- Marrazzo L., Pallotta S., Klosowski M., Czopylk L., Bucciolini M., Olko P., Waligorski, M.P.R., Clinical tests of large area thermoluminescent detectors under radiotherapy beams, *Radiat. Meas.* 51e52, 25e30, 2013
- Marralle M., Brai M., Gagliardo C., Gallo S., Longo A., Tranchina L., Abbate B., Collura G., Gallias K., Caputo V., Lo Casto A., Midiri M., d'Errico F., Correlation between ferrous ammonium sulfate concentration, sensitivity and stability of Fricke gel dosimeters exposed to clinical X-ray beams, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B* 335, 54–60, 2014
- Marralle M., Brai M., Longo A., Gallo S., Tomarchio E., Tranchina L., Gagliardo C., d'Errico F., MR relaxometry measurements of Fricke gel dosimeters exposed to neutrons, *Radiat. Phys. Chem.* 104 (4) 424–428, 2014
- Marini A., Lazzeri L., Cascone M., Ciolini R., Tana L., d'Errico F., Fricke gel dosimeters with low-diffusion and high-sensitivity based on a chemically cross-linked PVA matrix, *Rad Measure.* doi. org/10.1016/j.radmeas.2017.02.012.
- Marralle M., Brai M., Longo A., Gallo S., Tomarchio E., Tranchina L., Gagliardo C., d'Errico F., MR relaxometry measurements of Fricke gel dosimeters exposed to neutrons, *Radiat. Phys. Chem.* 104 (4) 424–428, 2014
- Micke A., Lewis D.F., Yu X., Multichannel film dosimetry with non-uniformity correction, *Med Phys*, 38(5), 2523-2534, 2011
- Mitek A., Antończyk-Szewczyk K., Jak dobrze zaplanować leczenie w urządzeniu Gamma Knife, *Inż Fizy Med*, Vol. 7, nr 4, 273-276, 2018
- Mathot M., GAFChromic film dosimetry: Four years' experience using FilmQA Pro software and Epson flatbed scanners", *Phys Med*, 2014
- Metcalf P., Kron T., Hoban P., *The Physics of Radiotherapy X-Rays from Linear Accelerators*, Med Phys Publ, 1997
- Massager N., Lorenzoni J., Devriendt D., Desmedt F., Brotchi J., Levivier M., Gamma knife surgery for idiopathic trigeminal neuralgia performer using a far-anterior cisternal target and a high dose of radiation, *J Neurosurg*, Apr, 100(4), 597-605, 2004
- Matsuda S., Serizawa T., Sato M., Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the dry-eye complication, *J Neurosurg*, 97 (Suppl 5):525–528, 2002
- Moller AR., The cranial nerve vascular compression syndrome: I. A review of treatment, *Acta Neurochir (Wien)*, 113 (1-2), 18-23, 1991
- Moller AR., The cranial nerve vascular compression syndrome: II. A review of pathophysiology. *Acta Neurochir (Wien)*, 113 (1-2), 24-30, 1991
- Mould R., *A Century of X Rays and Radioactivity in Medicine*, Philadelphia: Institute of Physics Publishing, 1993

- Massillon-JL G., Cueva-Pro'cel D., Di'az-Aguirre P., Rodriguez-Ponce M., Herrera-Martinez F., Dosimetry for Small Fields in Stereotactic Radiosurgery Using Gafchromic MD-V2-55 Film, TLD-100 and Alanine Dosimeters, PLOS, doi:10.1371/journal.pone.0063418, 2013
- Mack A., Scheib SG., Major J., Gianolini S., Pazmandi G., Precision dosimetry for narrow photon beams used in radiosurgery—Determination of Gamma Knife Output factors Med, Phys. 29: 2080–2089, 2002
- Massillon-JL G., Minniti R., Mitch M., Soares C., Maryanski M., New High-Resolution Method to Measure the 3D Dose Distribution Around Brachytherapy Seeds Using BANG3-Pro Gel Dosimetry, Med. Phys. 35: 2920–2920, 2008
- Massillon-JL G., Minniti R., Soares CG., Maryanski MJ., Robertson S., Characteristics of a new polymer gel for high-dose gradient dosimetry using a micro optical CT scanner, Appl. Radiat. and Isotopes 68: 144–154, 2010
- Muzafar K., Gerd H., Wolfgang L., Dietmar G., Andreas G. B., Basic Properties of a New Polymer Gel for 3D-Dosimetry at High Dose-Rates Typical for FFF Irradiation Based on Dithiothreitol and Methacrylic Acid (MAGADIT): Sensitivity, Range, Reproducibility, Accuracy, Dose Rate Effect and Impact of Oxygen Scavenger, Polymers, MDPI, 11, 1717; doi:10.3390/polym11101717, 2019
- Mayo CS., Moran JM., Bosch WR., Xiao Y., McNutt T., Popple RA., Standardizing Nomenclatures in Radiation Oncology, Am Assoc Phys Med, Accessed July 25, 2018
- Mcjury M., Oldham M., Cosgrove V P., Murphy P S., Doran S., Leach M O., Webb S., Radiation dosimetry using polymer gels: methods and applications, Brit J Radiol, 73, 919–929, 2000
- Maryanski MJ., Schulz RJ., Ibbott GS., Gatenby JC., Xie J., Horton D., Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter, Phys Med Biol;39:1437–55, 1994
- Seyed H., Mousavi A. N., Berkcan A., Monaco III E. A., Cohen J., Bhatnagar J., Chang Y-F., Kano H., Huq S., Flickinger J. C., Dade L. L., A proposed plan for personalized radiosurgery in patients with trigeminal neuralgia, 2017, J Neurosurg 128:452–459, doi.org/10.3171/2016.10.JNS16747, 2018
- Monsen N., Ghazale G., Alireza S., Mahbod E., Javad T., Analysis of Gafchromic EBT3 film calibration irradiated with gamma rays from different systems: Gamma Knife and Cobalt-60 unit. Med Dosi. 0958-3947, doi.org/10.1016/j.meddos.2017.01.003, 2017
- Novotny J., Dosimetric Comparison of the Leksell Gamma Knife Perfexion and 4C, J Neurosurg, 109:8-14, 2008
- Nicol B., Regine WF., Courtney C., Gamma knife radiosurgery using 90 Gy for trigeminal neuralgia, J Neurosurg, 93 (Sup-pl 3):152–154, 2000
- Massager N., Lorenzoni J., Ldevriendt D., Isedesmedt F., Brotchi J., Marclevivier A., Gamma Knife Surgery For Idiopathic Trigeminal Neuralgia performed Using A Far-Anterior Cisternal Target And a High Dose Of Radiation, J Neurosurg 100:597–605, 2004

- Novotny J Jr., Bhatnagar JP., Quader MA., Bednarz G., Dade Lunsford L., Measurement of relative output factors for the 8 and 4 mm collimators of Leksell Gamma Knife Perfexion by film dosimetry, *Med. Phys.* 36: 1768–1774, 2009
- Novotny J., Huq M., Bednarz G., Desrosiers M., Puhl J., Alanine as a Small Field Dosimeter - First Tests in Gamma Knife Radiosurgery Fields, *Med. Phys.* 36: 2612–2612, 2009
- Nguyen N.P., Ceizyk M., Vos P., Vinh-Hung V., Davis R., Desai A., Abraham D., Krafft S.P., Jang S., Watchman C.J., Effectiveness of image-guided radiotherapy for laryngeal sparing in head and neck cancer, *Oral Oncol*, 46, 283–286, 2010
- Oldham M., *Methods and techniques for comprehensive 3D dosimetry Advances in Medical Physics*, Madison, WI: Med Phys Pub, 2014
- Oldham M., Baustert I., Lord C., Smith T A D., McJury M., Warrington A P., Leach M O., Webb S., An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry, *Phys. Med. Biol.* 43 1113–32, 1998
- Oldham M., McJury M., Baustert I B., Webb S., Leach M O., Improving calibration accuracy in gel dosimetry, *Phys. Med. Biol.* 43 2709–20, 1998
- Oldham M., Siewerdsen J H., Shetty A., Jaffray D A., High resolution gel-dosimetry by optical-CT and MR scanning, *Med. Phys.* 28 1436–45, 2001
- Oldham M., Radiochromic 3D detectors, *J. Phys.: Conf. Ser.* 573 012006, 2015
- Podgorsak E.B., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Inter Atomic Energy Agency, 2005
- Philips MH., Editor. *Physical Aspects of Stereotactic Radiosurgery*, New York: Plenum Publishing Corporation, 1993
- Paddick I., A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans, *Technical Note. J Neurosurgery*, 93 (3 Suppl), 219-222, 2000
- Paddick I., Lippitz B., A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index, *J Neurosurg*, 105 (Suppl), 194-201, 2006
- Pollock BE., Phuong LK., Foote RL., High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction, *J Neurosurg*, 49:58–64, 2001
- Pollock BE., Phuong LK., Gorman DA., Foote RL., Stafford SL., Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia, *J Neurosurg* 97:347–353, 2002
- Petasecca M., Alhujaili S., Aldosari A.H., Fuduli I., Newall M., Porumb C.S., Carolan M., Nitschke K., Lerch M.L.F., Kalliopuska J., Perevertayo V., Rosenfeld A.B., Angular independent silicon detector for dosimetry in external beam radiotherapy, *Med. Phys.* 42, 4708e4718, 2015
- Glutaraldehyde fixative Technical data sheet, Warrington, PA: Polysciences Inc., 883, 2012
- Puguan J M C., Yu X., Kim H., Diffusion characteristics of different molecular weight solutes in Ca-alginate gel beads, *Colloids Surf. A* 469 158–65, 2015

- Podgorsak E., Pike G., Olivier A., Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 16:857–865, 1989
- Phillips MH., *Physical Aspects of Stereotactic Radiosurgery*, New York: Plenum Publishing Corporation, 1993
- Reprinted from Pereira EAC., Permission granted by Lippincott Williams & Wilkins, *J Neurosurg* 63:594–607, 2008
- Rand RW., Jacques DB., Melbye RW., Leksell Gamma Knife treatment of tic douloureux, *Stereotact Funct Neurosurg*, 61 (Suppl 1):93–102, 1993
- Régis J., High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction, *J Neurosurg* 50:1401–1403, 2002
- Régis J., Bartolomei F., Metellus P., Radiosurgery for trigeminal neuralgia and epilepsy, *Neurosurg Clin N Am* 10:359–377, 1999
- Régis J., Manera L., Dufour H., Effect of the Gamma Knife on trigeminal neuralgia, *Stereotact Funct Neurosurg* 64 (Suppl 1):182–192, 1995
- Régis J., Metellus P., Dufour H., Long-term outcome after gamma knife radiosurgery for secondary trigeminal neuralgia, *J Neurosurg* 95:199–205, 2001
- Régis J., Tuleasca C., Fifteen years of Gamma Knife surgery for trigeminal, doi: *J Neurosurg* 115:2–7, 10.3171/2011.12.GKSeditorial, 2011
- Reimer B., Baessler H., “Photoconduction in a Polydiacetylene Crystal”, *Physica Status Solidi* 32(2), 435–439, 1975
- Rae W.I., Willemse C.A., Lötter M.G., Engelbrecht J.S., Swarts J.C., Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI, *Med. Phys.* 23 (1) 15–23, 1996
- Rasmussen K E., Albrechtsen J., The influence of pH, temperature, and buffering on the polymerization rate *Histochemistry, Glutaraldehyde*, 38 19–26, 1974
- Reimer B., Baessler H., Photoconduction in a Polydiacetylene Crystal, *Physica Status Solidi* 32(2), 435–439, 1975
- Schulder M., Loeffler J., Howes A., The radium bomb: Harvey Cushing and the interstitial irradiation of gliomas, *J Neurosurg*; 84:530–532, 1996
- Schulder M., Rosen J., Therapeutic radiation and the neurosurgeon, *Neurosurg Clin N Am*; 12(1):91–100, 2001
- Schell MC., Bova FJ., Larson DA., Leavitt DD., Lutz WR., Podgorsak EB., Wu A. , AAPM Report No.54, *Stereotactic Radiosurgery, Report of Task Group 42 Radiation Therapy Committee*, 1995
- Steiner L., Leksell L., Greitz T., Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations, *Acta Chir Scand*; 138:459–464, 1972
- Steel GG editor *Basic Clinical Radiobiology*, Arnold, 1997

- Shaw E., Kline R., Gillin M., et al., 1993. Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 27,1231–9. doi: 10.1016/0360-3016(93)90548-a.
- Schoenfeld A., The artefacts of radiochromic film dosimetry with flatbed scanners and their causation by light scattering from radiation-induced polymers, *Phys. Med. Biol.* 59; 3575, 2014
- Souza S.O., d’Errico F., Azimi B., Baldassare A., Alves A.V.S., Valença J.V.B., Barros V.S.M., Cascone M.G., Lazzeri L., OSL films for in-vivo entrance dose measurements, *Radiat. Meas.* 106, 643e648, 2017
- Sanchez-Doblado F., Hartmann GH., Pena J., Rosello JV., Russiello G., A new method for output factor determination in MLC shaped narrowbeams, *Phys Med* 23: 58–66.5, 2007
- Strzałkowski A., *Wstęp do fizyki jądra atomowego*, PWN, 1979
- Sauer OA., Wilbert J., Measurement of output factors for small photonbeams, *Med. Phys.* 34: 1983–1988.6., 2007
- Schreiner L., Review of Fricke gel dosimeters, *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 3, IOP Publishing, pp. 9–21, 2004
- Soliman Y.S., El Gohary M., Gawad M.A., Amin E., Desouky O., Fricke gel dosimeter as a tool in quality assurance of the radiotherapy treatment plans, *Appl. Radiat.*
- Schoenfeld A., The artefacts of radiochromic film dosimetry with flatbed scanners and their causation by light scattering from radiation-induced polymers, *Phys. Med. Biol.* 59; 3575, 2014
- Schreiner L.J., True 3D chemical dosimetry (gels, plastics): Development and clinical role, *J. Phys. Conf. Ser.* 573, 12003. doi:10.1088/1742-6596/573/1/012003, 2015
- Schulz R., Nguyen D., Gore J., Dose-response curves for Fricke-infused agarose gels as obtained by nuclear magnetic resonance, *Phys. Med. Biol.* 35 (12) 1611, 1990
- Sankar A., Komanduri M., Mothilal Nehru R., Gopalakrishna Kurup PG., Murali V., Enke CA., Comparison of Kodak EDR2 and Gafchromic EBT film for intensitymodulated radiation therapy dose distribution verification, *Medical Dosimetry*; 31(4):273–82, 2006
- Sandstrom H., Chung C., Jokura H., Torrens M., Jaffray D., Toma-Dasu I., Assessment of organs-at-risk contouring practices in radiosurgery institutions around the world—The first initiative of the OAR Standardization Working Group, *Radiother Oncol* 121:180–186, 2016
- Seuntjens J., Lartigau E., Cora S., Ding GX., Goetsch S., Nuyttens J., Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams, *Report 91. J ICRU* 14:1–160, 2014
- Torrens M., Chung C., Chung HT., Hanssens P., Jaffray D., Kemeny A., Standardization of terminology in stereotactic radiosurgery: report from the Standardization Committee of the International Leksell Gamma Knife Society: special topic, *J Neurosurg* 121 Suppl:2–15, 2014

Urgosik D., Vymazal J., Vladyka V., Licsak R., Gamma Knife treatment of trigeminal neuralgia: clinical and electrophysiological study, *Stereotact Funct Neurosurg*, 70(Suppl 1), 200-209, 1998,

Winston KR., Lutz W., Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery, *J Neurosurg*; 22:454–464, 1988

Webb S., *The Physics of Three-dimensional Radiation Therapy. Conformal Radiotherapy, Radiosurgery and Treatment Planning*, Bristol: IOP Publishing Ltd, 1993

WHO, International Classification for Patient Safety (IC4PS)., Quality Assurance and Radiation Protection in Radiology Services: Imaging and Radiation Therapy, Geneva:WHO Pub, 1997

Van Battum L.J., Huizenga H., Verdaasdonk R. M., Heukelom S., How flatbed scanners upset accurate film dosimetry, *Phys Med Biol*, 61, 625-649, 2016

www.what-when-how.com/stereotactic-and-functional-neurosurgery/stereotactic-radiosurgery-indications-and-general-technical-considerations. Stan na dzień 19.02.2020

www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/linear-accelerator. Stan na dzień 23.02.2020

www.gafchromic.com, GAFChromic™ EBT3 film specifications. Stan na dzień 29.02.2020

www.filmqapro.com, An Efficient Calibration Protocol for Radiochromic Film, April 2011. Stan na dzień 29.02.2020

www.msdssearch.dow.com .The Dow Chemical Company n.d. Glutaraldehyde storage stability guidance. Safe use and handling guide. Stan na dzień 21.02.2020.

www.gafchromic.com, I.S. Products, Gafchromic EBT3 Scan handling guide. Advanced and materials 2012. Stan na dzień 29.02.2020

ZAŁĄCZNIKI

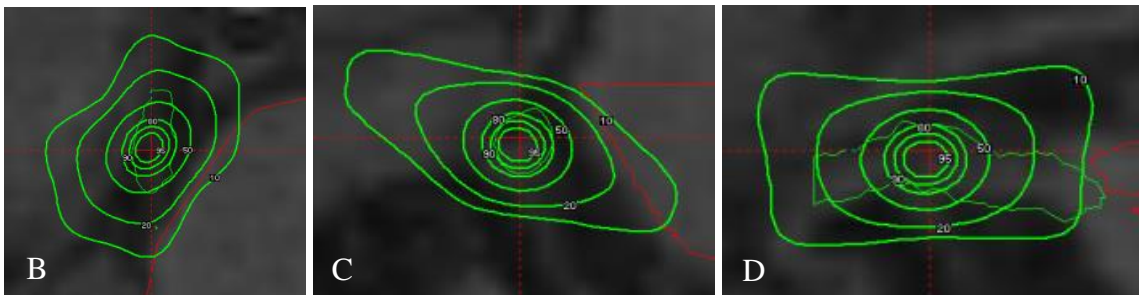
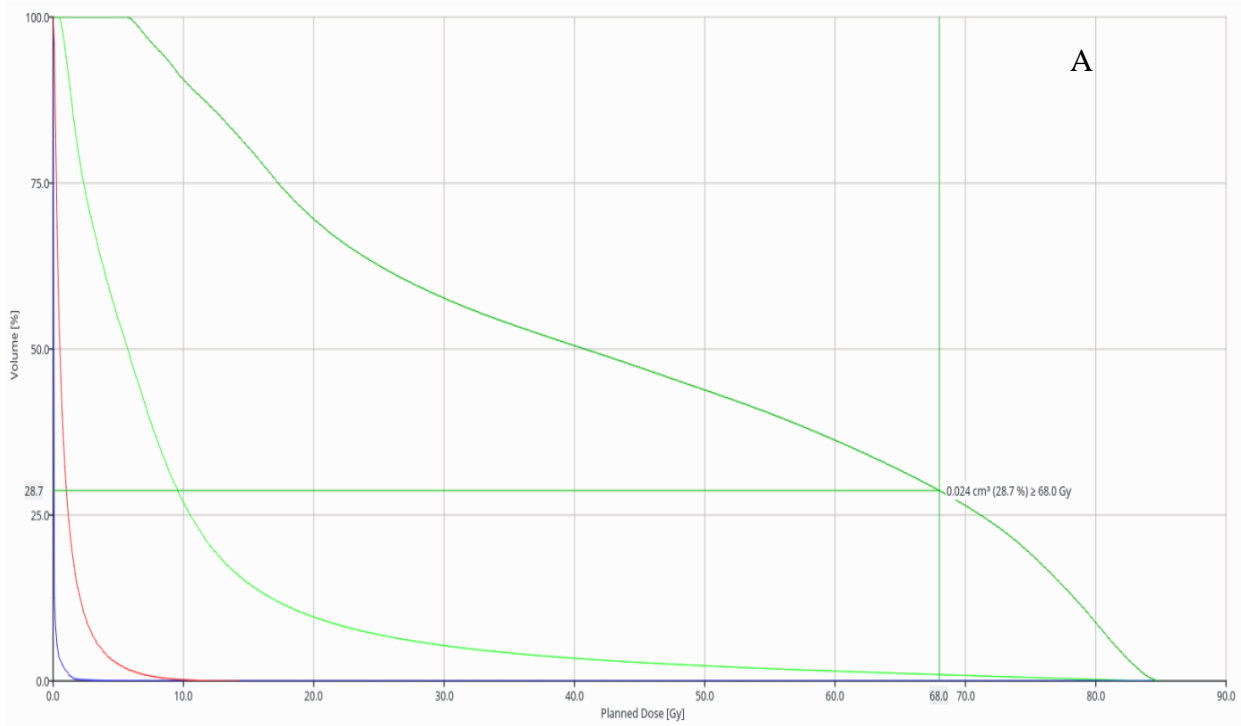
Załącznik nr 1.

Tabela 13. Zbiór danych sygnału RM detektorów napromienionych niezblokowaną ekspozycją gdzie w każdym sektorze zastosowano 4 mm kolimator dla dawki 20 Gy w izodozie 100 %. Tabela przedstawia medianę, średnią wartość, odchylenie standardowe, maksymalny i minimalny otrzymany sygnał RM dla badanych detektorów.

Nr detektora	Mediana sygnału RM	Średnia sygnału RM	Odch. Standardowe (SD)	Sygnał maksymalny RM	Sygnał minimalny RM
1	1524	1545.4	91.392	1818	1355
2	1482	1505.9	104.77	1853	1308
3	2024	2036.4	129.73	2341	1815
4	1746	1760.0	101.24	2093	1572
5	2330	2343.5	114.32	2627	2116
6	1406	1407.5	38.065	1521	1320
7	1372	1384.9	85.263	1682	1188
8	1442	1461.0	91.025	1801	1244
9	1346	1362.2	110.96	1656	1144
10	1490	1517.5	113.82	1816	1337
11	1770	1775.0	109.42	2113	1459
12	1759	1779.9	109.37	2075	1533
13	1789	1814.3	127.50	2152	1605
14	1652	1677.8	130.87	2014	1414
15	1515	1521.9	86.309	1786	1284

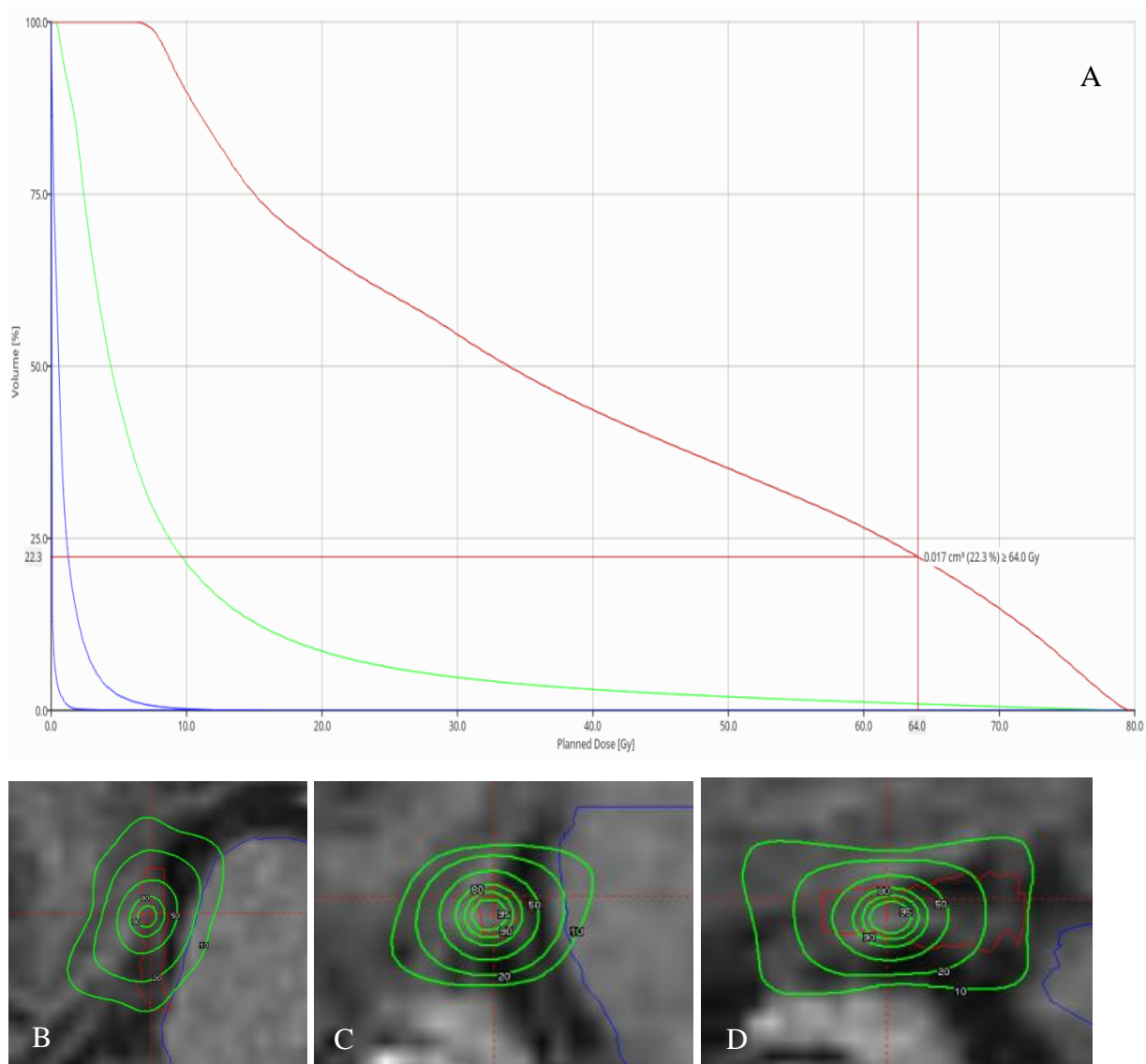
Załącznik nr 2

PLAN 2



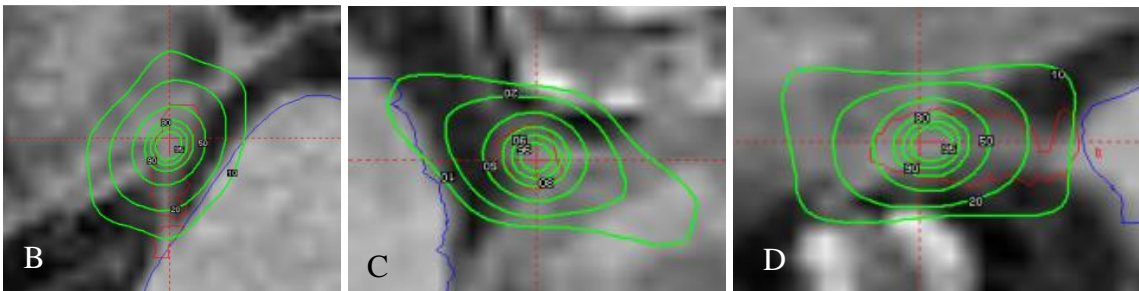
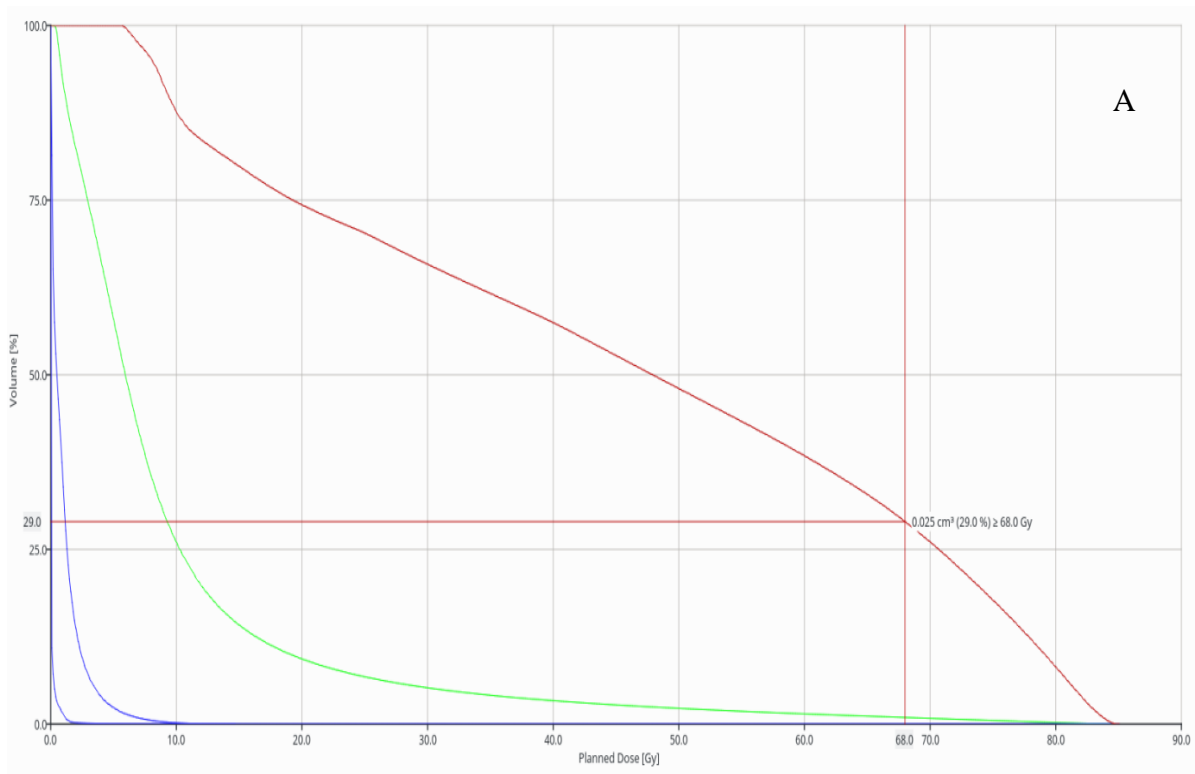
Rysunek 73. Plan 2: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

PLAN 3



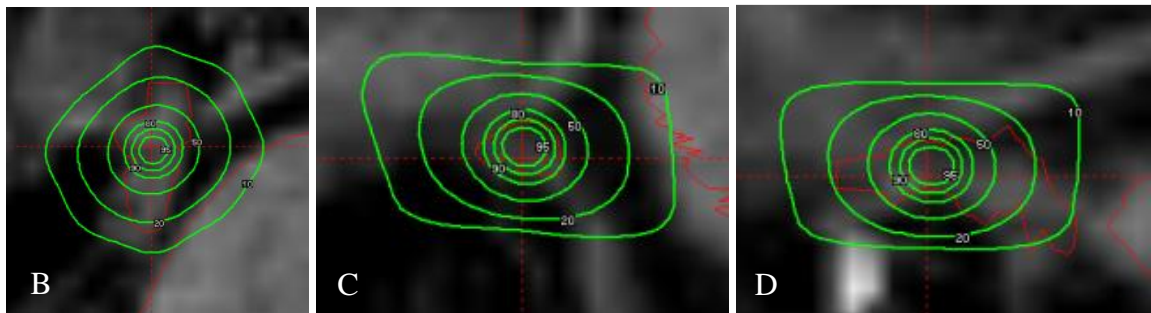
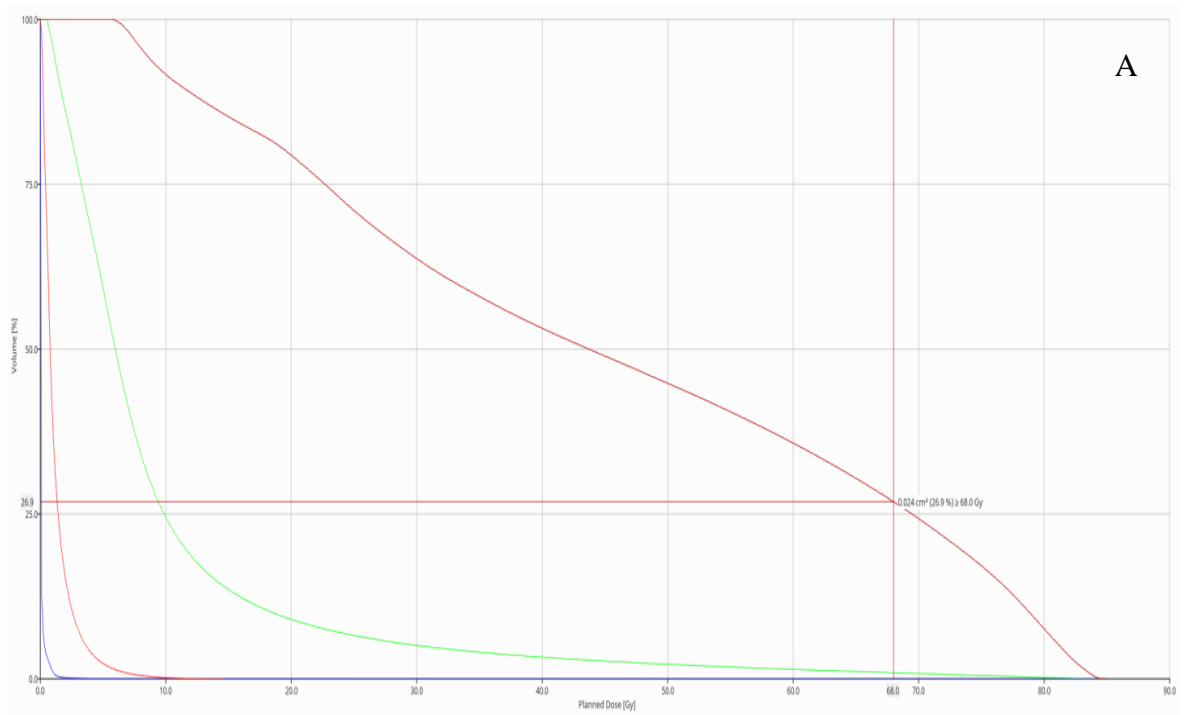
Rysunek 74. Plan 3: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

PLAN 4



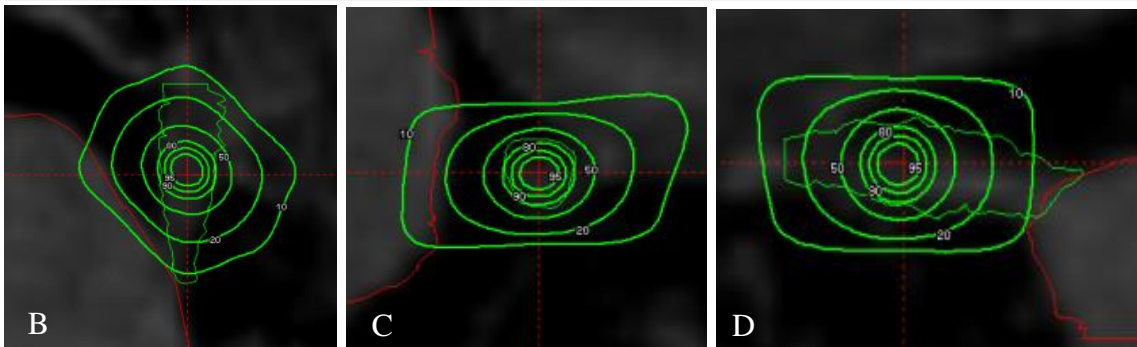
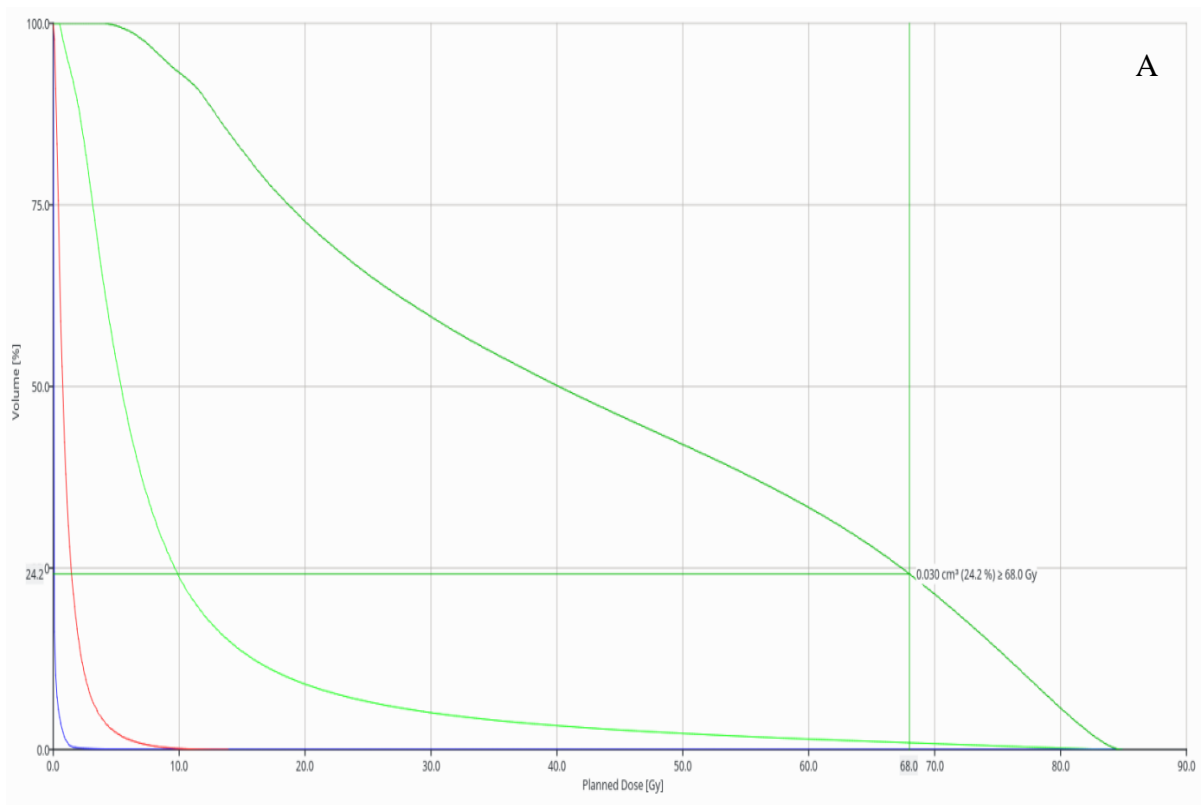
Rysunek 75. Plan 4: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

PLAN 5



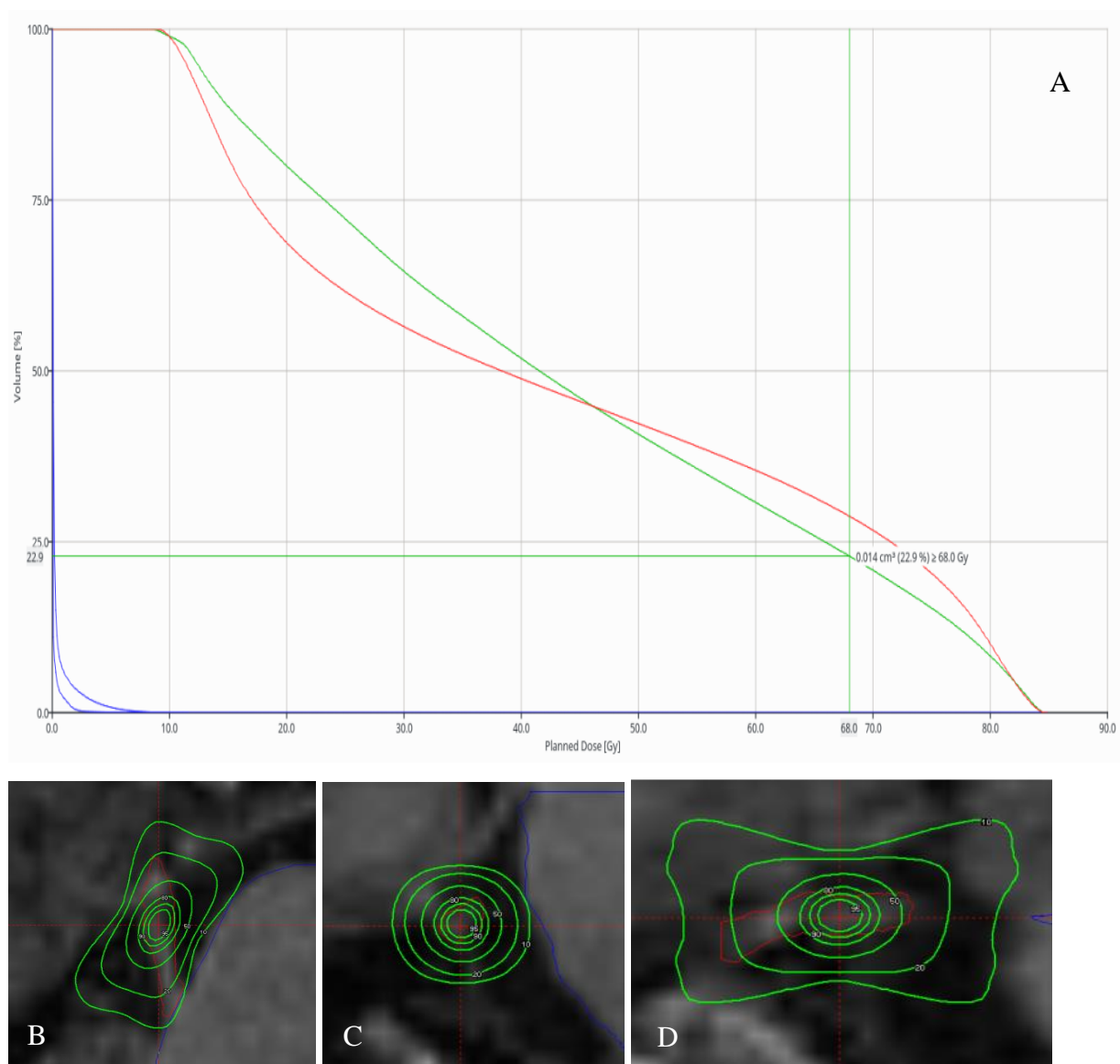
Rysunek 76. Plan 5: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

PLAN 6



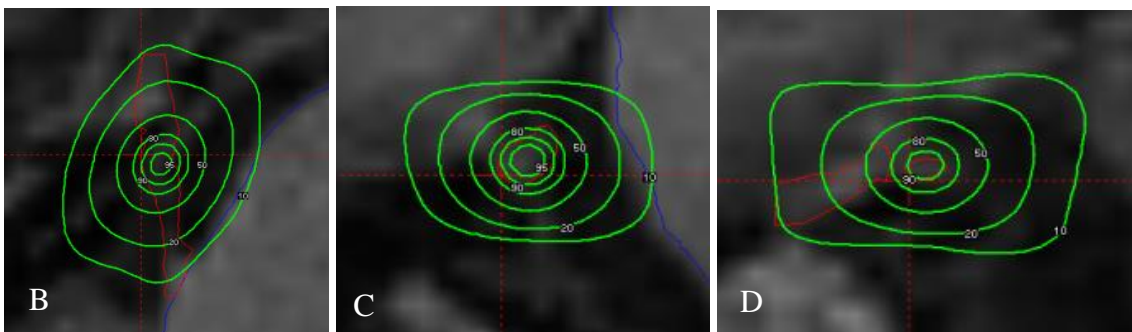
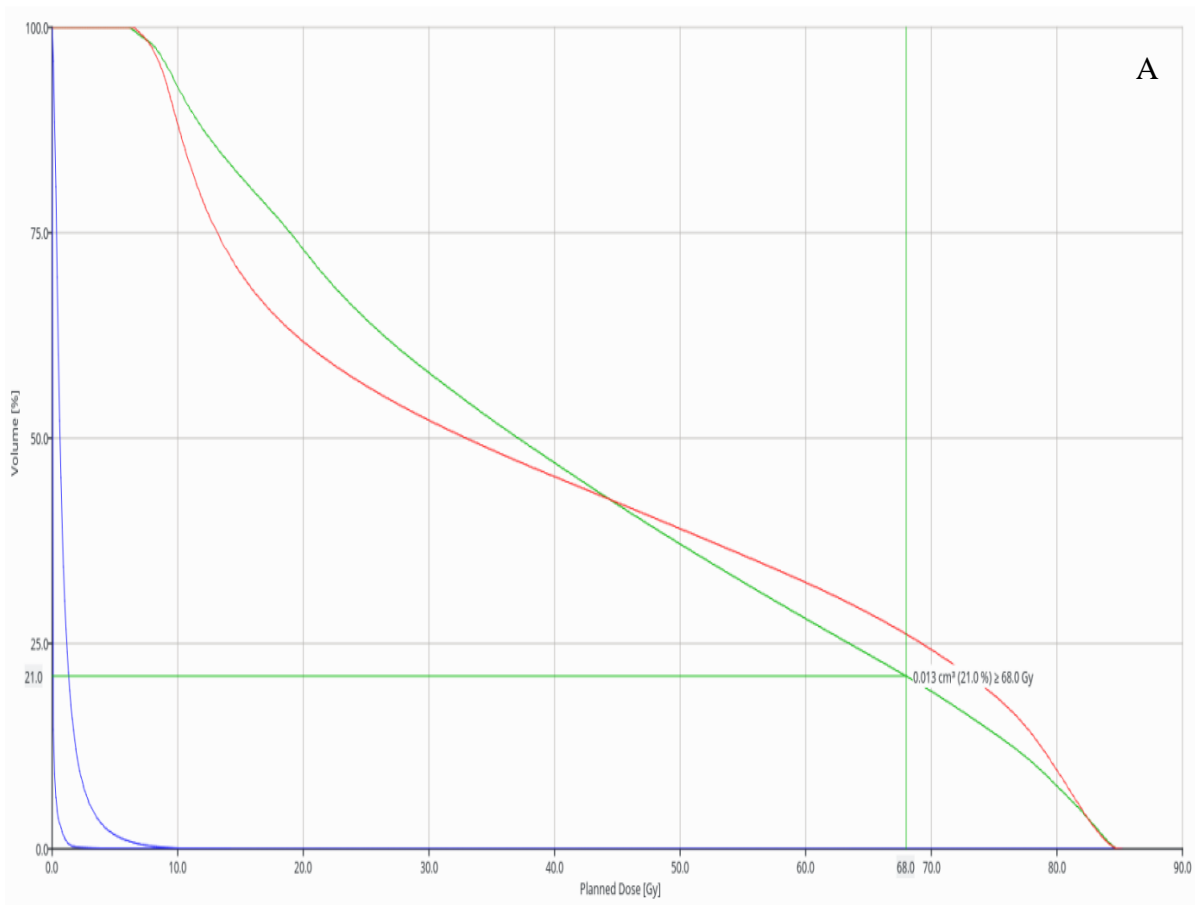
Rysunek 77. Plan 6: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

PLAN 7



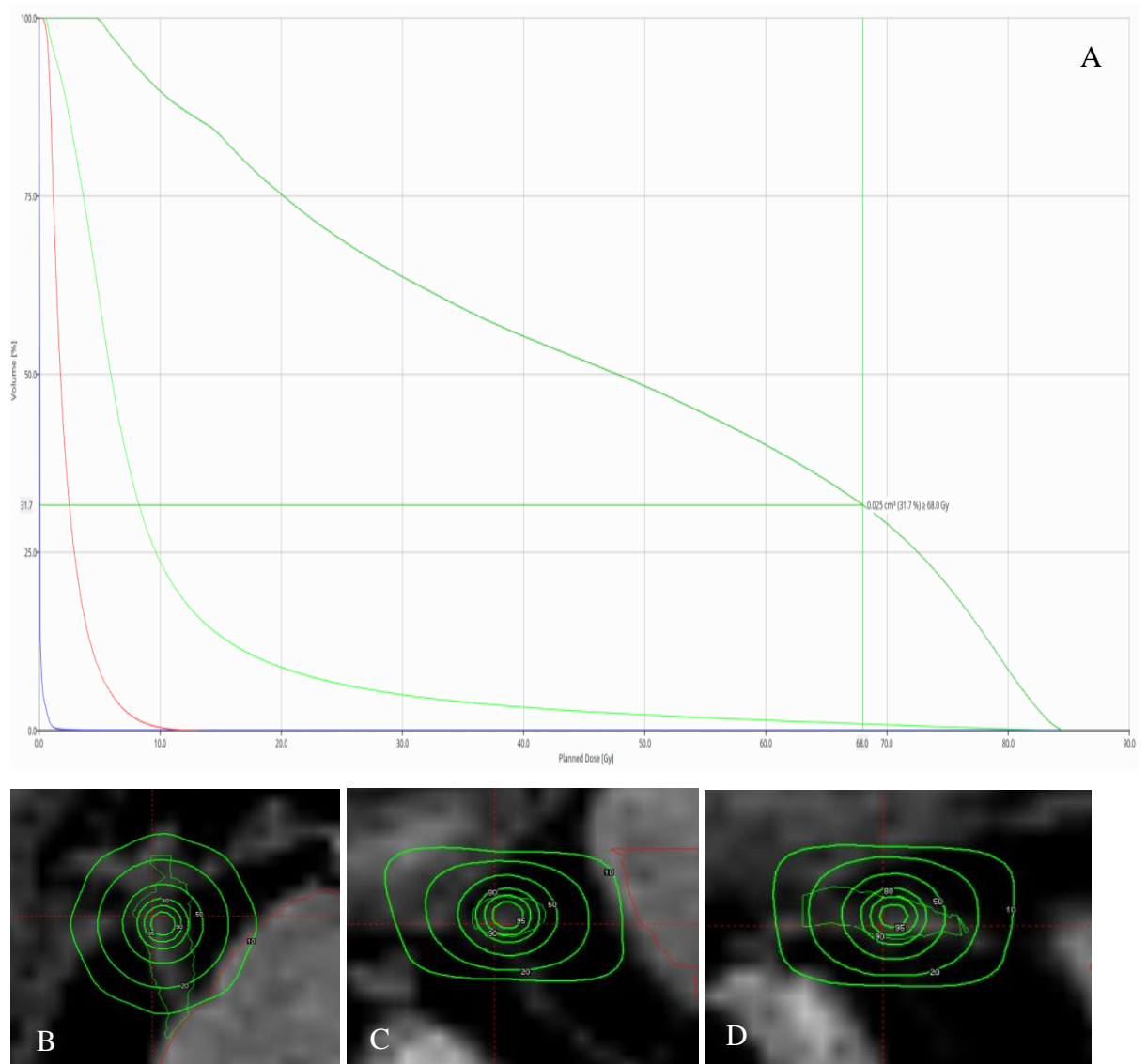
Rysunek 78. Plan 7: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

PLAN 8



Rysunek 79. Plan 8: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

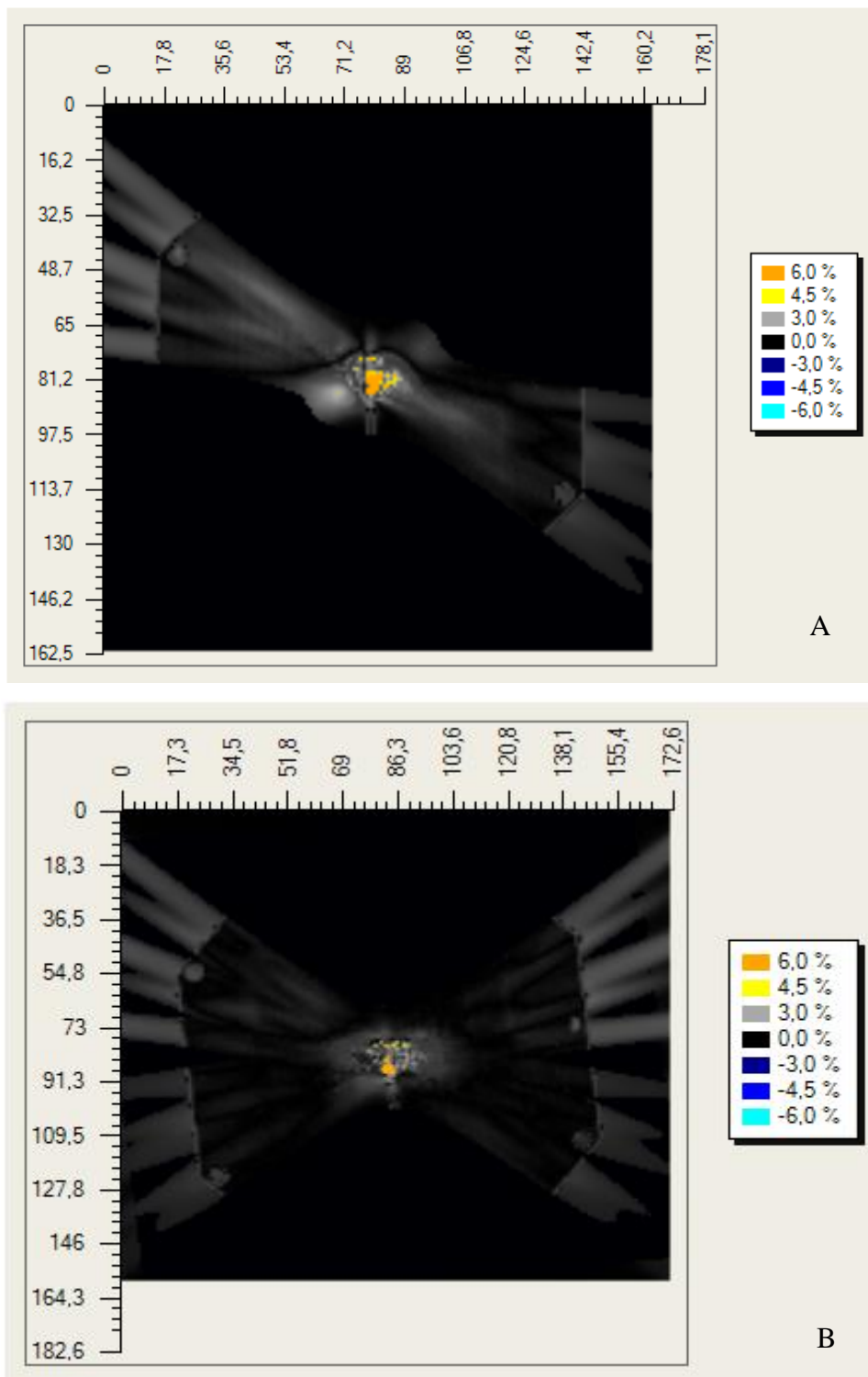
PLAN 9



Rysunek 80. Plan 9: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).

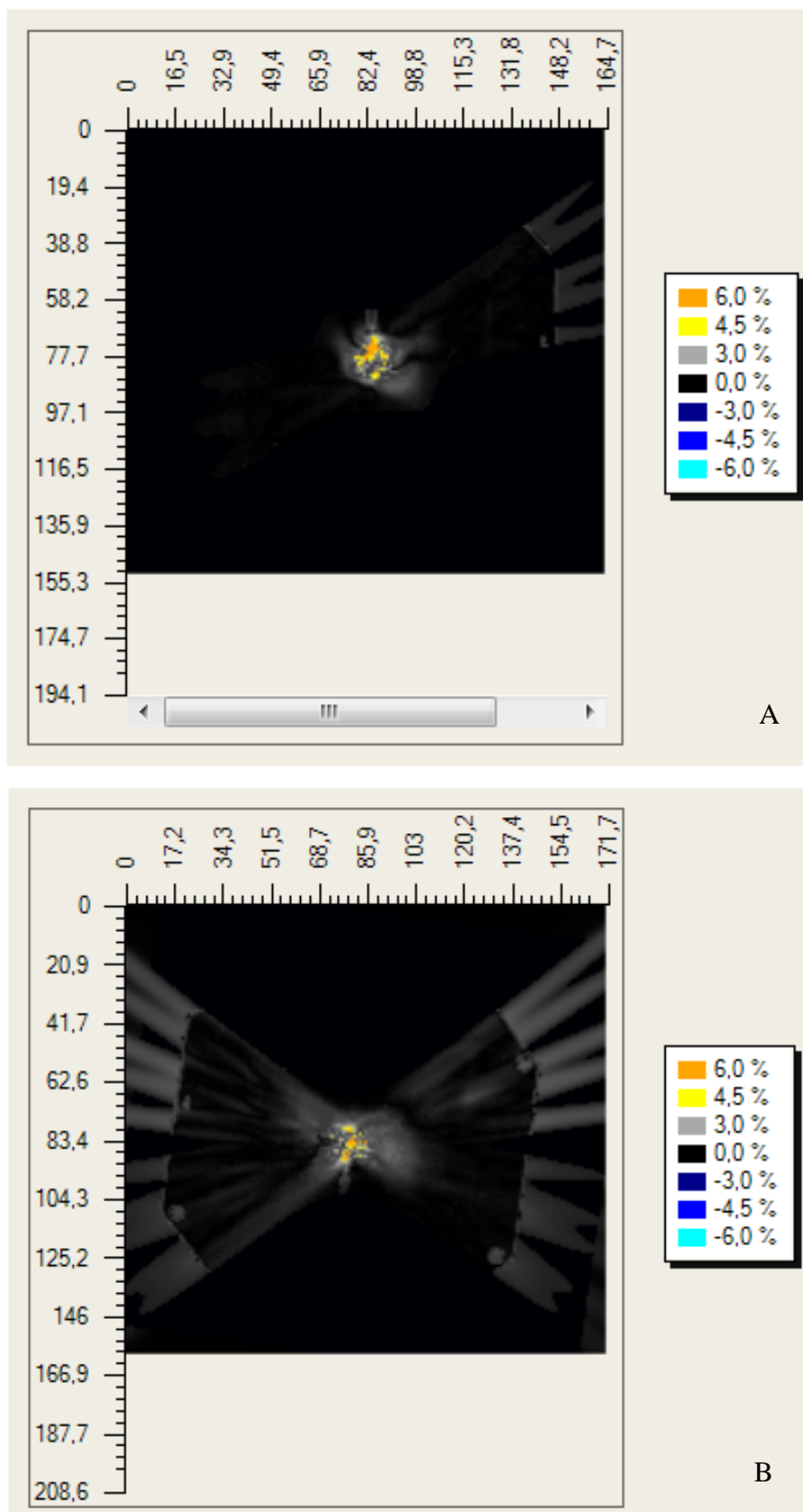
Załącznik nr 3

PLAN 2



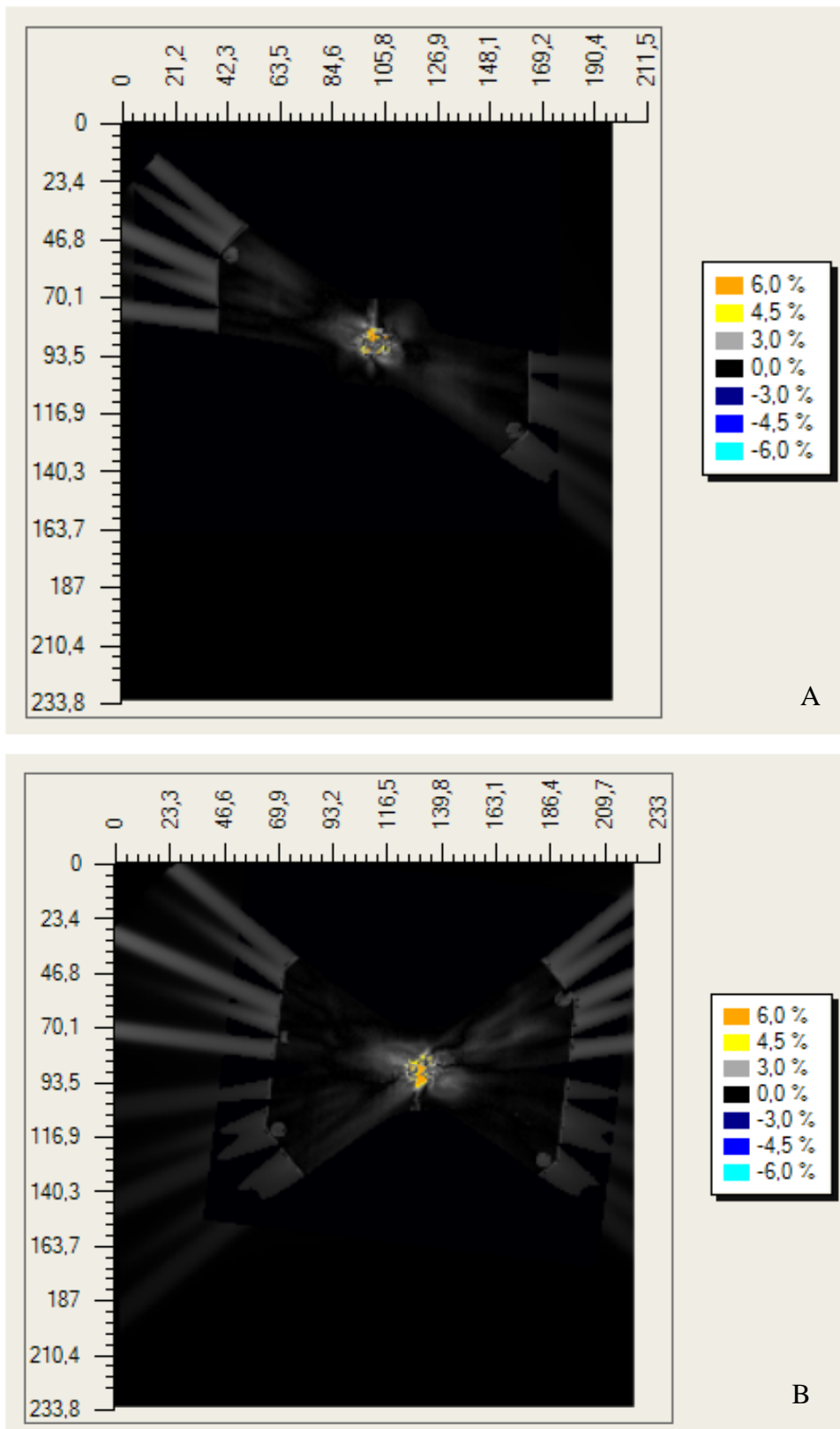
Rysunek 81. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 2 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 3



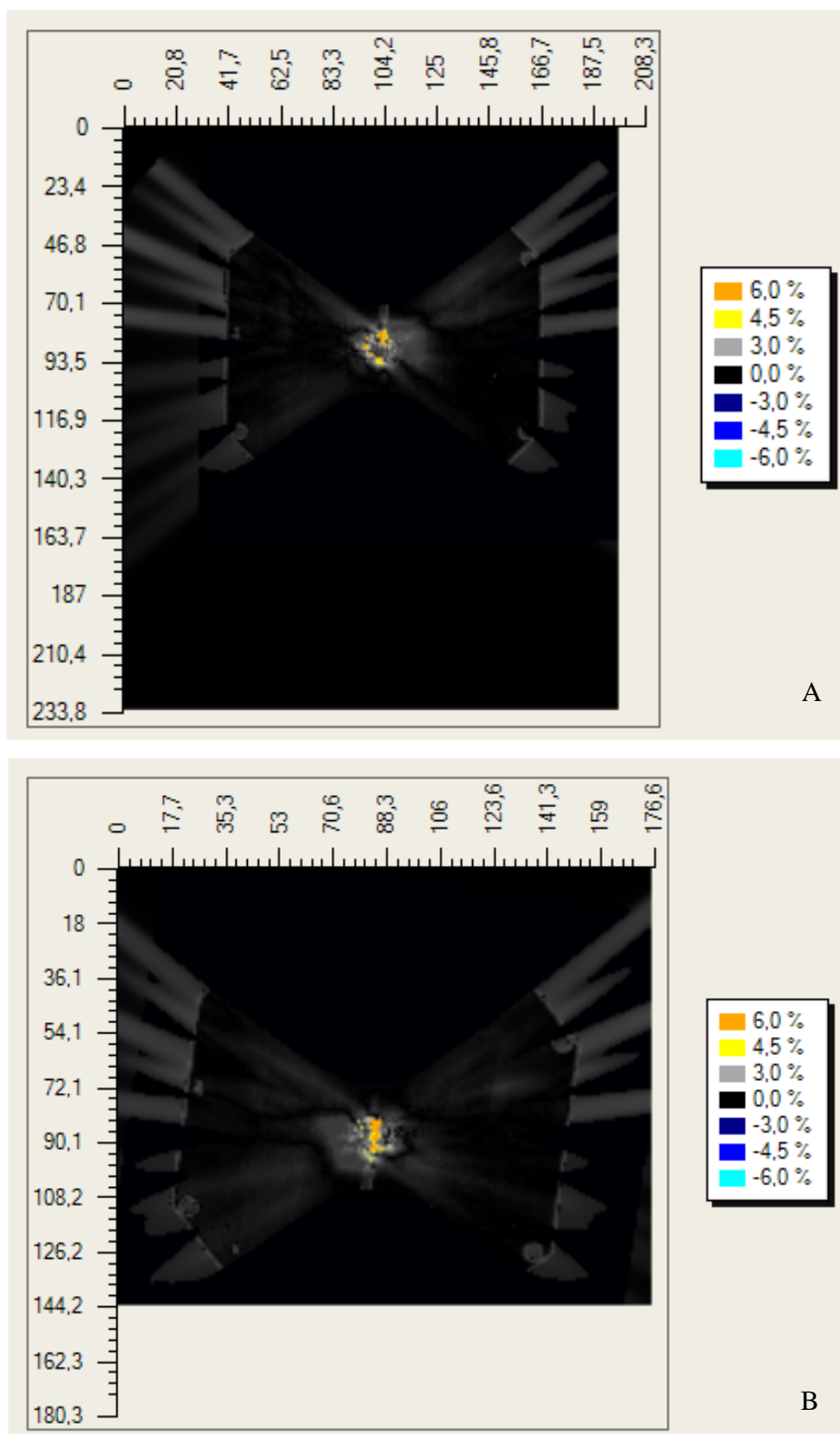
Rysunek 82. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 3 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 4



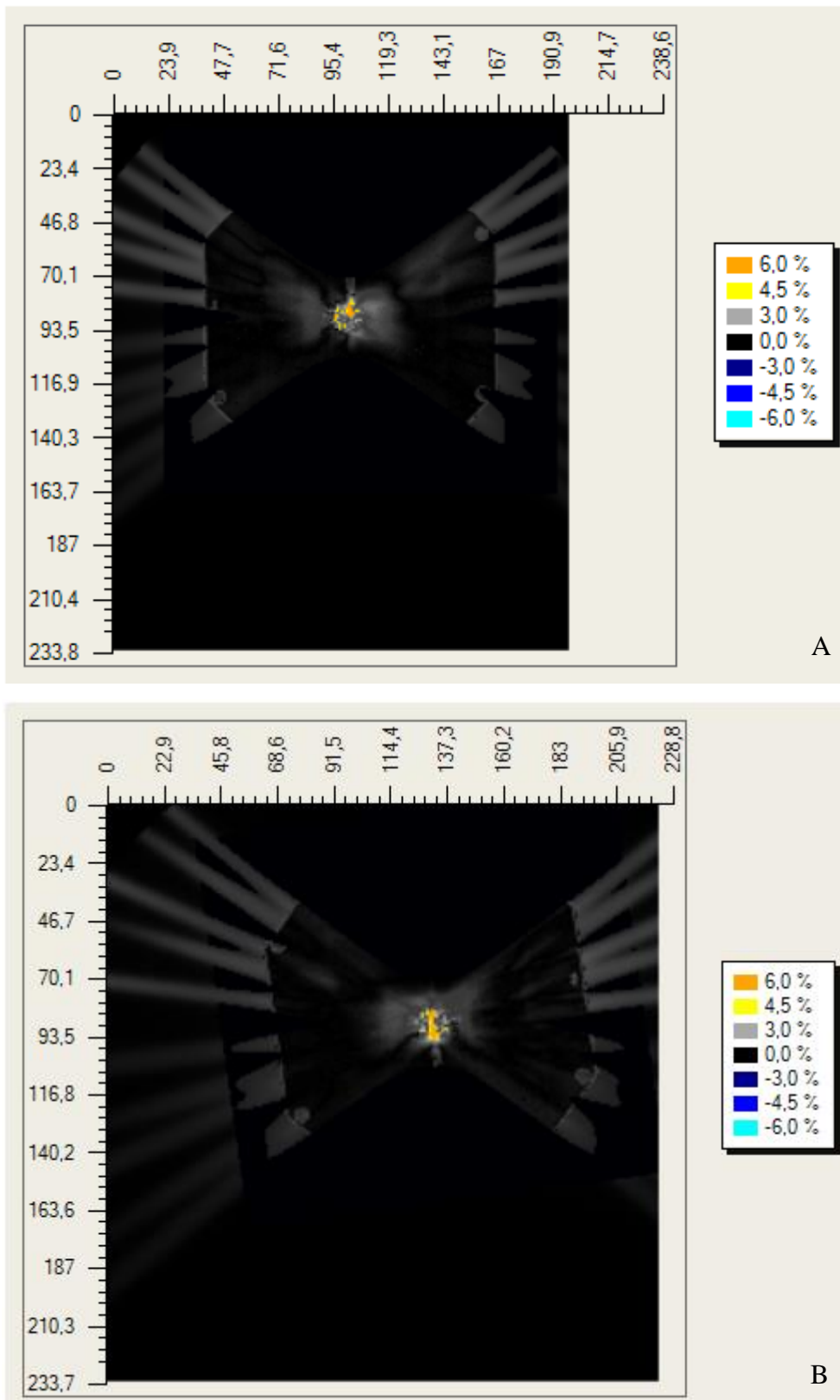
Rysunek 83. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 4 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 5



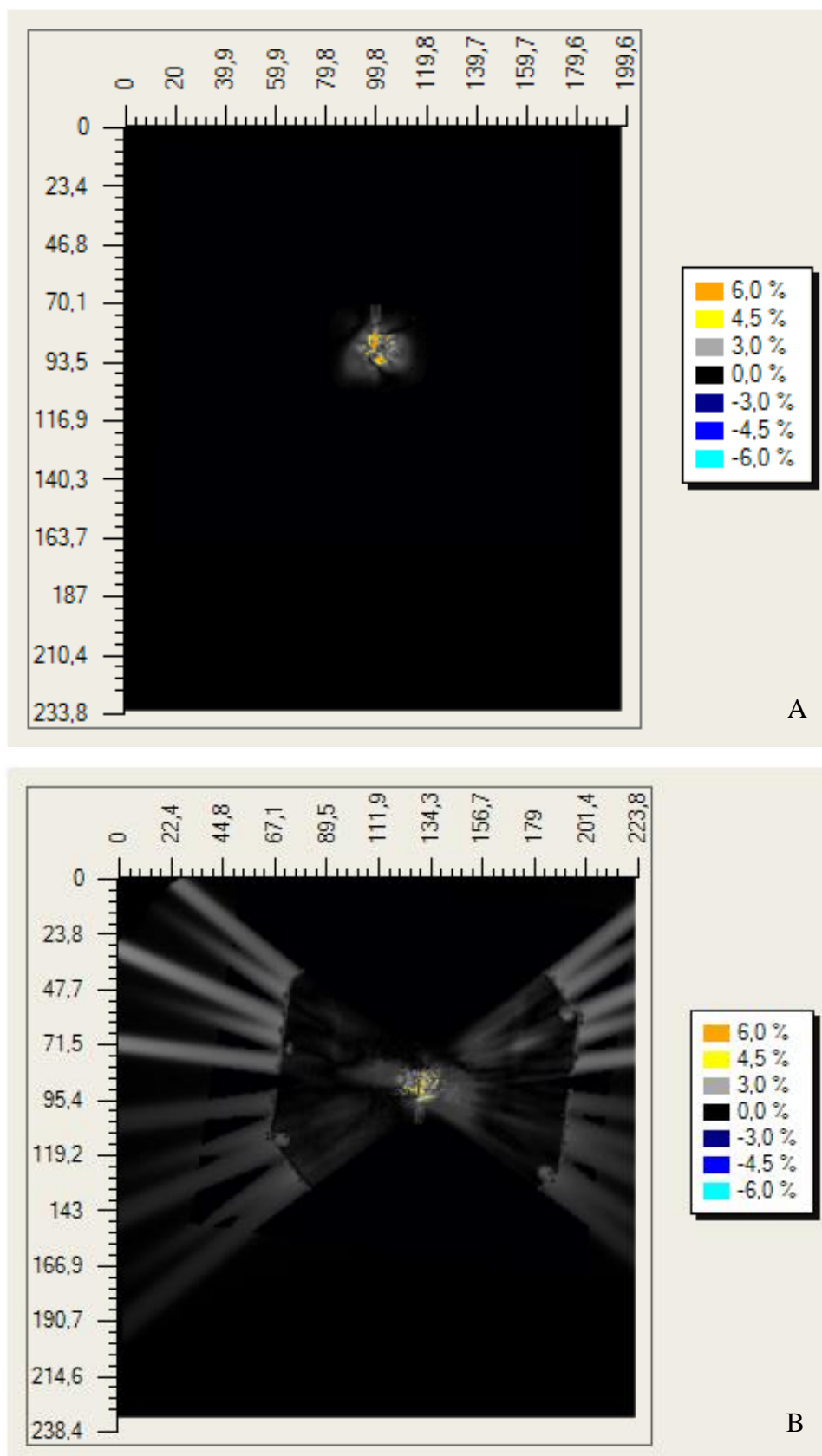
Rysunek 84. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPLoraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 5 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 6



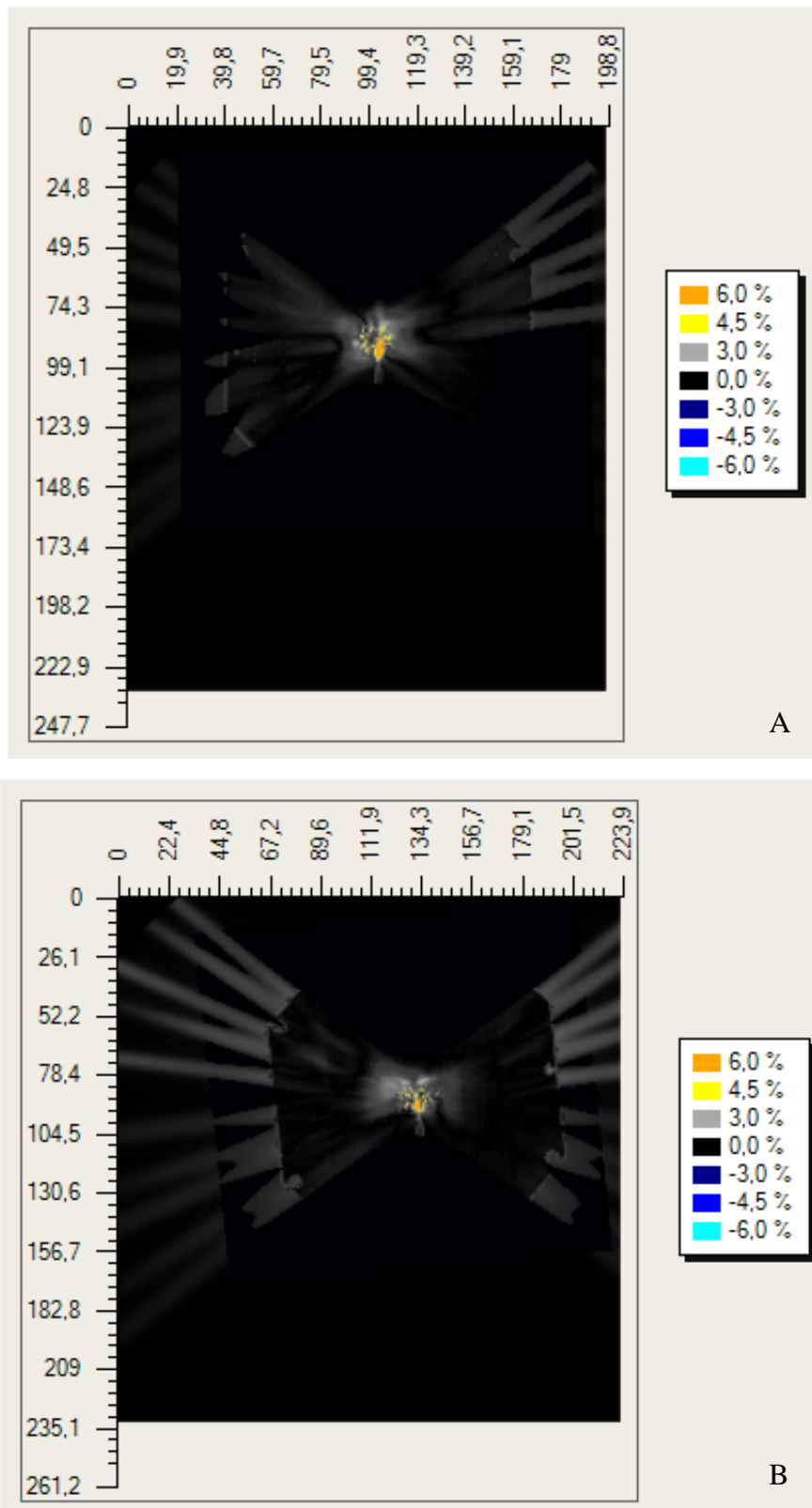
Rysunek 85. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPLoraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 6 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 7



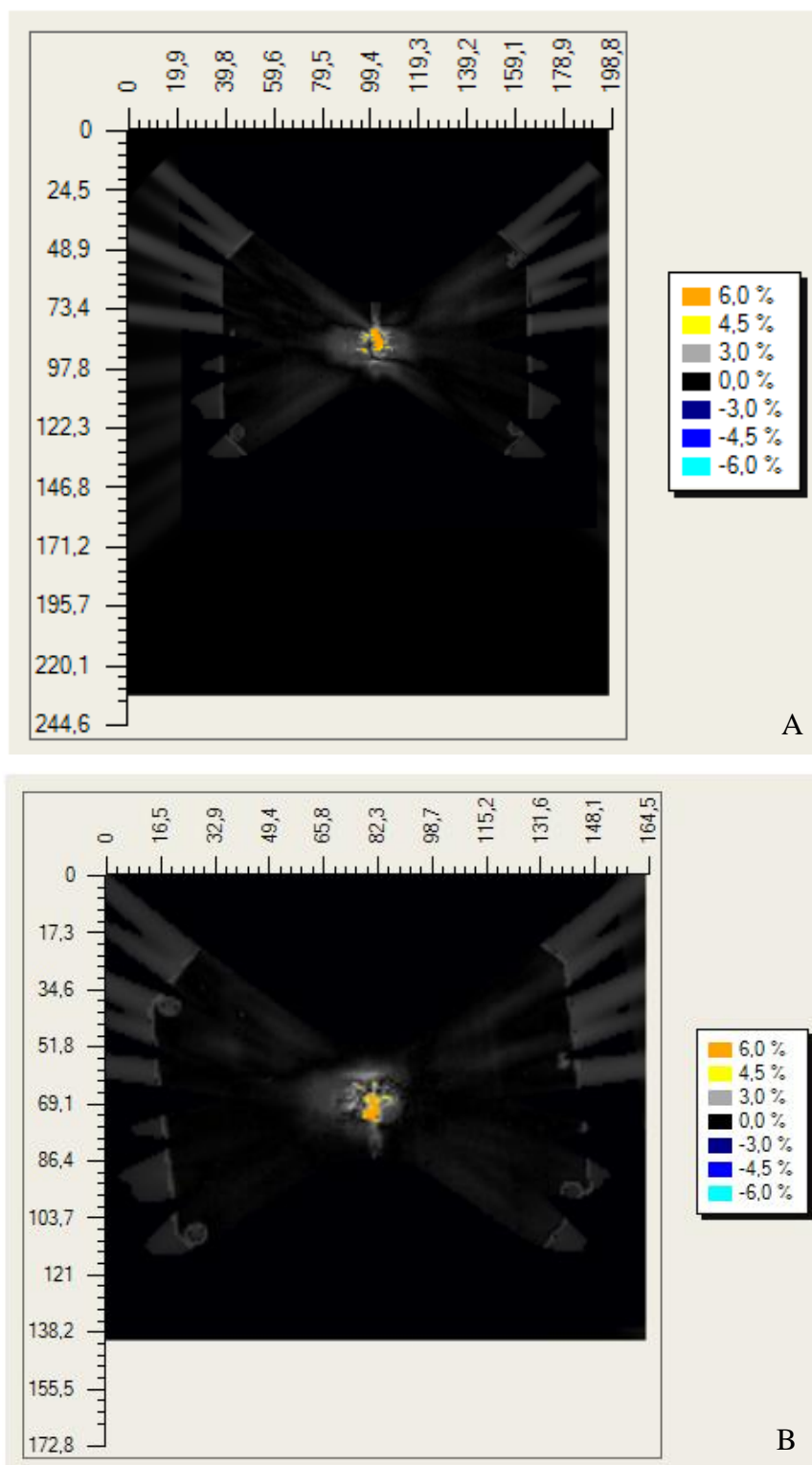
Rysunek 86. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 7 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 8



Rysunek 87. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPLoraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 8 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

PLAN 9



Rysunek 88. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 9 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.

WYKAZ RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zdjęcie ludzkiego aparatu stereotaktycznego opracowanego przez Mussena w 1918 r. (Pereira i in., 2008).....	11
Rysunek 2. Pierwsza próba radiochirurgii stereotaktycznej z wykorzystaniem promieniowania X (Lunsford i in. 2016).....	12
Rysunek 3. Rozkładanie i kształtowanie wiązki protonowej w radiochirurgii stereotaktycznej za pomocą akceleratora (na podstawie: www.what-when-how.com. Stan na 19.02.2020).....	13
Rysunek 4. Dyskretne oraz ciągłe widmo promieniowania. Dyskretne widmo promieniowania jest charakterystyczne dla fotonów emitowanych przez radioizotopy, z kolei widmo ciągłe jest charakterystyczne dla wieloenergetycznego promieniowania X (bremsstrahlung) emitowanego z akceleratora liniowego (na podstawie: www.sciencedirect.com. Stan na dzień 23.02.2020).....	18
Rysunek 5. Urządzenie A) LGK PFX w Exira Gamma Knife w Katowicach (fot. D. Latus), B) akcelerator liniowy Elekta Synergy w Katowickim Centrum Onkologii (źródło własne).....	19
Rysunek 6. Schemat rozpadu radioizotopu ^{60}Co do stabilnego nuklidu ^{60}Ni (Table of Isotopes).....	20
Rysunek 7. Fotografia kapsułek i docelowego pojemnika, w którym umieszczone są granulki źródła ^{60}Co (źródło własne).....	21
Rysunek 8. Rozkłady dawek głębokościowych w wodzie dla pojedynczej wiązki: promieni γ ^{60}Co , fotonowej 8 MeV, elektronów o energii 20 MeV, neutronów prędkich powstałych podczas bombardowania tarczy berylowej protonami o energii 66 MeV oraz protonów o energii 200 (Hrynkiewicz A., 2013).....	23
Rysunek 9. Uproszczony schemat geometrii rozchodzenia się skolimowanych wiązek ^{60}Co w LGK dla pojedynczej ekspozycji promieniowania (1 ekspozycja promieniowania to maksymalnie 192 wiązki ^{60}Co a minimalnie 24 wiązki) (Lisack, 2013).....	24
Rysunek 10. Schemat A) zjawiska fotoelektrycznego oraz B) zjawiska Comptona zachodzącego w czasie oddziaływania promieniowania γ z materią (Khan's i Gibbons, 2014).....	25
Rysunek 11. Względne zakresy energii fotonu dominujące dla trzech głównych efektów interakcji fotonu z materią (na podstawie: Podgorsak, 2005).....	28
Rysunek 12. Podstawowe narzędzia i mocowanie ramy stereotaktycznej oraz obrazowanie. A) Pozycjonowanie ramy stereotaktycznej na głowie fantomu. B) Nakładki z odpowiednimi znacznikami dla RM oraz TK z wstawkami w kształcie litery Z wypełnione markerem – siarczan miedzi dla RM – miedź dla TK. C) Stereotaktyczne definiowanie obrazowania RM. D) Schematyczny rysunek stereotaktycznego układu współrzędnych z zasadą definicji obrazu [(A,B) fotografia własna, (C,D) Elekta Manual, Stockholm].....	30
Rysunek 13. Porównanie profili LGK PFX i 4C obliczonych dla kolimatorów 4, 8, 14, 16 i 18 mm dla wszystkich 3 osi stereotaktycznych. Profile dla LGK 4C są oznaczone jako	

linie ciągłe, a profile dla LGK PFX jako linie kropkowane. A) Profile wzdłuż osi X. B) Profile dla osi Y. C) Profile dla osi Z (Novotny, 2008).	32
Rysunek 14. Jednostka radiacyjna oraz system kolimacyjny LGK PFX. A) Przekrój jednostki radiacyjnej LGK PFX. B) Szczegółowy widok sektorów. Każdy sektor zawiera 24 źródła ⁶⁰ Co i może być przesuwany niezależnie od innych sektorów do żądanej pozycji, aby wybrać zadany rozmiar kolimatora lub zablokować wiązkę. C) Pozycja sektora dla kolimatora 4 mm. D) Pozycja sektora dla kolimatora 8 mm. E) Pozycja sektora dla kolimatora 16 mm (Novotny, 2008).	33
Rysunek 15. Przykłady planów leczenia pacjenta: A) z nerwiakiem akustycznym gdzie linia żółta oznacza izodozę 50%, a zielona 25% oraz B) z mnogimi przerzutami gdzie linia żółta oznacza izodozę 18 Gy, a zielona to 10 Gy (plany leczenia wykonane przez autorkę w systemie planowania leczenia).	35
Rysunek 16. Urządzenie do diagnostyki zmian leczonych w LGK. A) RM oraz B) TK (źródło własne).	37
Rysunek 17. Proces konturowania guza w GammaPlan czli SPL. Konturem pomarańczowym oznaczono obrys guza natomiast konturem niebieskim pień mózgu (źródło własne).	38
Rysunek 18. Przykład planowania leczenia w LGK osłoniaka w SPL z widocznymi zastosowanymi ekspozycjami (kolor niebieski) w obszarze leczonego guza wraz z okonturowanymi narządami krytycznymi: ślimak słuchowy (kolor błękitny) oraz pień mózgu (kolor granatowy). W lewej części panel z narzędziami do planowania (źródło własne).	39
Rysunek 19. Wykresy słupkowe szybkości kontroli bólu dla A) różnych odległości między celem napromieniania a pniem mózgu, dla różnych dawek promieniowania otrzymanych przez B) 1 mm ³ i C) 10 mm ³ objętości pnia mózgu i dla pacjentów D) z drętwieniem twarzy lub bez niego (Nicolas i in., 2004).	47
Rysunek 20. Przykładowe plany leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego: A) zastosowanie pojedynczej ekspozycji 4 mm bez selektywnego blokowania sektorów, B) zastosowanie pojedynczej ekspozycji 4 mm z zablokowanymi sektorami 3,4 i 8. C) zastosowanie dwóch ekspozycji 4 mm w jednym izocentrum z zablokowaniem sektorami: (1) 4 i 8 ; (2) 3. Waga dla wszystkich ekspozycji wynosiła 1.0. Izodoza od wewnątrz: 90%, 50% i 14 % (źródło własne).	49
Rysunek 21. Technika blokowania ekspozycji w LGK PFX. A) Rozkład dawki z blokami w sektorze 2 i 8. B) rozkład dawki z blokami sektora 2 i 6. C) Rozkład dawki dla hybrydowej techniki izocentrycznej z użyciem 2 ekspozycji, każdy w konfiguracji sektorowej A oraz B. W przykładzie C) zastosowano wagę ekspozycji 0.5 i 1.0 dla wszystkich 3 przykładach (Cho i in., 2016).	50
Rysunek 22. Fantom własny wypełniony roztworem agarowym do napromieniania filmów dozymetrycznych (źródło własne).	55
Rysunek 23. Fantom własny wypełniony osłonkami z wodą. Z prawej strony widoczny jest detektor żelowy, przygotowany do napromieniania (źródło własne).	55

Rysunek 24. Fantom własny wypełniony roztworem agarowym użyty w celu napromieniania detektorów żelowych. Po prawej stronie widoczny detektor żelowy umieszczony w dolnej części czaszki (źródło własne).	56
Rysunek 25. Fantom własny wraz z ramą stereotaktyczną Leksell A) widok z góry oraz B) widok z przodu (źródło własne).	57
Rysunek 26. Struktura dozymetrycznego filmu Gafchromic™ EBT3 (www.gafchromic.com. Stan na dzień 29.02.2020).	57
Rysunek 27. Porównanie A) intensywności sygnału i B) czasu po napromienianiu przy użyciu wiązki fotonowej generowanej z akceleratora liniowego (A. d'Errico i in., 2017; B. Collura i in., 2017).	62
Rysunek 28. A) Dwa pojemniki z nowym (pomarańczowy) oraz starym (bordowy) żelem dozymetrycznym. B) wykres zależność początkowej absorpcji przy długości fali 585 nm w zależności od ilości użytego świeżego (czarne punkty) oraz starszego (czerwone punkty) GTA odczytane przy użyciu metody UV/VIS (Lazzeri i in. 2019).	63
Rysunek 29. Wykres zależności częstotliwości względem czasu (odczyt instrumentem UV/VIS) dla żelu dozymetrycznego Fricke PVA–GTA w temperaturze 20 °C. Dopasowanie krzywych oraz oznaczenie punktu żelowania (Lazzeri i in. 2019).	64
Rysunek 30. Wykres szybkości relaksacji R1 żeli Fricke PVA – GTA z dodatkiem oranżu ksylenolowego zmierzony jako funkcja dawki pochłoniętej za pomocą RM 0.3 T. Zmiana nachylenia krzywej jest widoczna w okolicy 30 Gy (d'Errico i in., 2017).	65
Rysunek 31. Akrylowa półkula z narzędziem pomiarowym (źródło własne).	69
Rysunek 32. Schemat blokowy procesu produkcyjnego detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA (źródło własne).	71
Rysunek 33. Przygotowanie detektorów żelowych Fricke PVA-GTA. Butelka żaroodporna z gotowym detektorem A) bez oraz B) z dodatkiem XO, C) Detektory żelowe umieszczone w kulistych plastikowych pojemnikach (źródło własne).	72
Rysunek 34. Schemat układu fantomu i detektora żelowego zastosowanego w czasie kalibracji detektorów żelowych z użyciem akceleratora liniowego (źródło własne).	73
Rysunek 35. Próbkki filmów do kalibracji po napromienieniu: A) 0 Gy, B) 0.5 Gy, C) 1 Gy, D) 3 Gy, E) 6 Gy, F) 10 Gy, G) 15 Gy, H) 21 Gy (źródło własne).	75
Rysunek 36. A) Zależność mocy dawki od liczby zblokowanych sektorów ekspozycji (Giller i in., 2009), B) Wykres zależności czasu napromieniania (kolor czerwony) i mocy dawki (kolor niebieski) względem liczby zblokowanych sektorów dla pojedynczej ekspozycji (źródło własne).	79
Rysunek 37. Graficzne przedstawienie układu ośmiosektorowego Gamma Knife Perfexion z zastosowaniem zblokowanej ekspozycji promieniowania (źródło własne).	83
Rysunek 38. Rozkład izodoz 95%, 90%, 80%, 50%, 20% oraz 10% (zielone linie) dla poszczególnych płaszczyzn przekroju ciała: płaszczyzna A) poprzeczna, B) czołowa, C) strzałkowa. Czerwona linia określa obszar pnia mózgu (źródło własne).	83
Rysunek 39. DVH planu 1 (źródło własne).	84

Rysunek 40. A) Wykres zależności stosunku średniego sygnału RM do tła, R, w zależności od czasu po napromienianiu detektora oraz B) wykres zależności stosunku średniego sygnału RM do tła, R, względem czasu po napromienianiu 5-ciu detektorów (źródło własne).	86
Rysunek 41. Wykres zależności stosunku maksymalnego sygnału RM detektorów po napromienianiu i tła w zależności od dawki (źródło własne).	87
Rysunek 42. Wykres zależności średniego sygnału RM względem analizowanego detektora napromienionego (kolor czerwony) oraz referencyjnego (kolor szary) (źródło własne).	88
Rysunek 43. Zależność stosunku średniego sygnału RM i referencyjnego dla detektorów z XO (kolor czerwony) oraz bez XO (kolor niebieski) (źródło własne).	89
Rysunek 44. Wykresy zależności parametrów kalibracji względem dawki (źródło własne).	91
Rysunek 45. Funkcje kalibracji typu „odwrotność liniowa koloru względem dawki” dla EBT3 Ballcube I. Znormalizowane wartości PV(%) wykreślono w funkcji dawki (Gy) (źródło własne).	92
Rysunek 46. Zależność dawki od stosunku średniego sygnału RM i referencyjnego dla detektorów napromienionych przy użyciu akceleratora liniowego dla RM obrazowania T1 zależnego (źródło własne).	93
Rysunek 47. Wykresy zależności stosunku średniego sygnału RM detektorów po napromienianiu do średniego sygnału detektora referencyjnego do dawki w sekwencji T2 zależnej dla IT=650 (niebieski) oraz IT=1000 (czerwony) (źródło własne).	94
Rysunek 48. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 1 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).	97
Rysunek 49. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 2 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).	98
Rysunek 50. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 3 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).	99
Rysunek 51. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 4 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).	101

Rysunek 52. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 5 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie czołowej A) strzałkowej B) Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).	102
Rysunek 53. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 6 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).....	103
Rysunek 54. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 7 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).....	104
Rysunek 55. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 8 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A).czołowej oraz B). strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C). strzałkowej D). Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).....	106
Rysunek 56. Przedstawienie rozkładu dawki dla planu 9 utworzone za pomocą oprogramowania FilmQAPro. Rozkład dawki w zakresie dawki 0.5-20.0 Gy w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej. Powiększony rozkład dawki w obszarze dawki 4-20 Gy w płaszczyźnie czołowej C) strzałkowej D) Wyniki przedstawione dla dawki bezwzględnej (źródło własne).....	107
Rysunek 57. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie A) Z-Y, B) Z-X, C) Y-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 1 (źródło własne).	114
Rysunek 58. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 2 (źródło własne).	117
Rysunek 59. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu 3 w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów (źródło własne).	120
Rysunek 60. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 4 (źródło własne).....	122
Rysunek 61. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu 5 w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ zblokowanych sektorów (źródło własne).	125

Rysunek 62. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 6 (źródło własne).	127
Rysunek 63. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 7 (źródło własne).	130
Rysunek 64. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 8 (źródło własne).	132
Rysunek 65. Analiza jakościowa detektora żelowego po napromienianiu schematem planu w płaszczyźnie X-Y, Y-Z oraz Z-X oraz zobrazowany układ sektorów dla planu 9 (źródło własne).	134
Rysunek 66. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz odczytanej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium γ A) 2%/2mm, B) 1%/1mm, C) 2%/1mm oraz D) 1%/2mm.....	139
Rysunek 67. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w systemie planowania leczenia oraz odczytanej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma A) 2%/2mm, B) 1%/1mm, C) 2%/1mm oraz D) 1%/2mm.	140
Rysunek 68. Zależność objętości izodozy 80% ($V_{80\%}$) wyznaczonej w SPL (kolor niebieski) oraz z pomiarów z zastosowaniem filmów dozymetrycznych (kolor czerwony) względem analizowanego planu (1-9) (źródło własne).....	143
Rysunek 69. Zależność stosunku objętości izodozy 80% do objętości nerwu trójdzielnego dla kolejnego analizowanego planu (1-9) dla SPL (kolor czerwony) oraz filmów dozymetrycznych (kolor niebieski) (źródło własne).....	144
Rysunek 70. Wykres zależności objętości izodozy 80% wyznaczonej w SPL (kolor niebieski) oraz przy zastosowaniu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA-GTA (źródło własne).	146
Rysunek 71. Wykres zależności stosunku objętości izodozy 80% względem objętości nerwu trójdzielnego dla danego analizowanego planu w SPL (kolor niebieski) oraz przy zastosowaniu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA – GTA (źródło własne).....	147
Rysunek 72. Wykres zależności stosunku objętości izodozy 80 % do V_{nerwu} wyznaczonej w SPL (kolor czerwony), przy zastosowaniu żelu dozymetrycznego Fricke gel PVA-GTA (kolor zielony) oraz filmu dozymetrycznego EBT3 Ballcube I (kolor niebieski) (źródło własne).	159
Rysunek 73. Plan 2: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).	178
Rysunek 74. Plan 3: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).	179

Rysunek 75. Plan 4: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).....	180
Rysunek 76. Plan 5: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).....	181
Rysunek 77. Plan 6: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).....	182
Rysunek 78. Plan 7: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).....	183
Rysunek 79. Plan 8: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).....	184
Rysunek 80. Plan 9: A) DVH, rozkłady dawek dla izodoz 95 %, 90 %, 80 %, 50 %, 20 %, 10 % w płaszczyźnie B) poprzecznej, C) czołowej oraz D) strzałkowej z SPL (dane pobrane z SPL GammaPlan).....	185
Rysunek 81. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 2 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	186
Rysunek 82. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 3 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	187
Rysunek 83. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 4 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	188
Rysunek 84. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 5 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	189
Rysunek 85. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 6 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	190
Rysunek 86. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 7 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	191
Rysunek 87. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 8 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.....	192

Rysunek 88. Izomapy dawki różnicowej rozkładu dawki obliczonej w SPL oraz zmierzonej przy użyciu filmów dozymetrycznych dla kryterium gamma 2%/1mm planu 9 w płaszczyźnie A) czołowej oraz B) strzałkowej.193

WYKAZ TABEL

Tabela 1. Podsumowanie czasu żelowania oraz czasu pracy z dozymetrem żelowym w zależności od koncentracji aldehydu glutarowego oraz temperatury (Lazzeri i in., 2019).	64
Tabela 2. Zestawienie wybranych parametrów 9 planów leczenia dla fantomu własnego z użyciem filmów dozymetrycznych.	80
Tabela 3. Wartości obliczonej dawki maksymalnej, minimalnej, średniej i dawki integralnej dla nerwu trójdzielnego 9 planów leczenia w SPL.	81
Tabela 4. Wybrane parametry istotne w czasie akceptacji planu leczenia TN wraz z uwzględnieniem narządów krytycznych.	82
Tabela 5. Zestawienie wyznaczonych parametrów: objętości pnia mózgu, dawki maksymalnej w pniu mózgu oraz objętości dawki 12 Gy w pniu mózgu.	82
Tabela 6. Parametry kalibracji i funkcji dopasowania dla wszystkich trzech kanałów (R-czerwony, G-zielony, B-niebieski) dla EBT3 Ballcube I (źródło własne).	91
Tabela 7. Pomiary wymiarów X i Y rozkładów dawki z filmów dozymetrycznych dla przekroju czołowego dla dawek 20 Gy, 19 Gy, 18 Gy, 16 Gy, 14 Gy, 12 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 6 Gy, 4 Gy, 2 Gy, 1 Gy, 0.5 Gy.	109
Tabela 8. Pomiary wymiarów X i Y rozkładów dawki z filmów dozymetrycznych dla przekroju strzałkowego dla dawek 20 Gy, 19 Gy, 18 Gy, 16 Gy, 14 Gy, 12 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 6 Gy, 4 Gy, 2 Gy, 1 Gy, 0.5 Gy.	110
Tabela 9. Dane do weryfikacji planów 1-9 przy użyciu narzędzia MuCheck.	137
Tabela 10. Porównanie wybranych kryteriów gamma względem współczynnika dopasowania dla Planu 1 w płaszczyźnie czołowej.	138
Tabela 11. Porównanie wybranych kryteriów gamma względem współczynnika dopasowania dla Planu 1 w płaszczyźnie strzałkowej.	139
Tabela 12. Parametry wartości współczynnika dopasowania γ , wartości średnie współczynnika akceptacji oraz współczynnika dopasowania dla tolerancji dawki przy zastosowaniu 90% progu odcięcia.	141
Tabela 13. Zbiór danych sygnału RM detektorów napromienionych niezblokowaną ekspozycją gdzie w każdym sektorze zastosowano 4 mm kolimator dla dawki 20 Gy w izodozie 100 %. Tabela przedstawia medianę, średnią wartość, odchylenie standardowe, maksymalny i minimalny otrzymany sygnał RM dla badanych detektorów.	177